

UNIVERSITÉ DE LYON
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE — N° 156

Travail de l'Institut bactériologique

LES PROTÉINES DU SÉRUM

Variations de leur rapport
au cours de divers états pathologiques

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON
(SECTION DE PHARMACIE)

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 25 Octobre 1930

PAR

André BADINAND

Interne en Pharmacie des Hôpitaux de Lyon
Chef de Laboratoire de Clinique médicale à la Faculté
Préparateur à l'Institut bactériologique
né le 26 Mars 1907, à Lyon



LYON ET VILLEURBANNE
ASSOCIATION TYPOGRAPHIQUE
P. PINTAPARIS, Directeur

1930

LES PROTÉINES DU SÉRUM

Variations de leur rapport
au cours de divers états pathologiques

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE — N° 156

Travail de l'Institut bactériologique

LES PROTÉINES DU SÉRUM

Variations de leur rapport
au cours de divers états pathologiques

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

(SECTION DE PHARMACIE)

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 25 Octobre 1930

PAR

André BADINAND

Interne en Pharmacie des Hôpitaux de Lyon
Chef de Laboratoire de Clinique médicale à la Faculté
Préparateur à l'Institut bactériologique

né le 26 Mars 1907, à Lyon



LYON ET VILLEURBANNE
ASSOCIATION TYPOGRAPHIQUE

P. PINTAPARIS, Directeur

1930

PERSONNEL DE LA FACULTÉ



Doyen honoraire M. L. HUGOUNENQ
Doyen M. J. LEPINE.
Assesseur M. ROLLET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, ROQUE, LANNOIS.
HUGOUNENQ, ROCHET, BARRAL.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. PIC.
Cliniques chirurgicales	PAVIOT.
Clinique obstétricale et Accouchements.....	TIXIER.
Clinique ophtalmologique	BERARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	VORON.
Clinique neurologique et psychiatrique.....	ROLLET.
Clinique des maladies des enfants.....	NICOLAS.
Clinique des maladies des femmes.....	LEPINE (J.).
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND.
Clinique des maladies des voies urinaires.....	VILLARD.
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie.....	COLLET.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie...	GAYET.
Chimie biologique et médicale.....	NOVÉ-JOSSERAND.
Chimie organique et Toxicologie.....	CLUZET.
Matière médicale et Botanique.....	FLORENCE.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	MOREL.
Anatomie	BRETIN.
Histologie	GUIART.
Physiologie	LATARJET.
Pathologie interne	POLICARD.
Pathologie et Thérapeutiques générales.....	DOYON.
Anatomie pathologique	FROMENT.
Chirurgie opératoire	CADE.
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie.	FAVRE.
Médecine légale	PATEL.
Hygiène	ARLOING (F.).
Thérapeutique	ETIENNE MARTIN.
Pharmacie	COURMONT (P.).
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	SAVY.
	LEULIER.
	PIERY.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe.....	MM. VALLAS.
— — Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN.
— — Urologie	GAYET.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Anatomie topographique	MM. THEVENOT (Léon).
Puériculture et hygiène de la première enfance.....	RHENTER.
Chirurgie expérimentale	TAVERNIER.
Applications du radium.....	NOGIER.
Stomatologie	TELLIER.

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER.	CHALIER (Joseph).	MARTIN (Joseph)	CHAMBON.
SARVONAT	NOEL.	ROCHET (Ph.).	CIBERT.
ROCHAIX.	DUMAS.	WERTHEIMER.	EPARVIER.
RHENTER.	DUFOURT.	GATE.	GUILLEMINET.
MAZEL.	DEVIC.	BERNHEIM.	MORENAS.
SANTY.	GABRIELLE.	DECHAUME.	ROCHE.
CHALIER (André)	MANCEAU.	POLLOSSON.	REBATTU

M. BAYLE, Secrétaire

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. COURMONT, Président. — M. MOREL, Assesseur.
M. LEULIER, Professeur, et M. GATE, Agrégé.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PÈRE,
Pharmacien.

A MA MÈRE.

A MON FRÈRE,
Interne des Hôpitaux.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE,

MONSIEUR LE PROFESSEUR COURMONT,
Professeur d'Hygiène à la Faculté de Lyon,
Officier de la Légion d'honneur.

A MES JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR MOREL,
Professeur de Chimie Organique et de Toxicologie,
Chevalier de la Légion d'honneur.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEULIER,
Professeur de Pharmacie et de Pharmacologie,
Chevalier de la Légion d'honneur.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GATÉ,
Médecin des Hôpitaux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PAVIOT,
Professeur de Clinique Médicale.
Chevalier de la Légion d'honneur.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DUMAS,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur.

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ
ET DES HÔPITAUX.

A L'INTERNAT EN PHARMACIE
DES HÔPITAUX DE LYON.

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545319_0063

AVANT-PROPOS

Qu'il nous soit permis, avant de commencer ce travail, d'exprimer notre gratitude à tous ceux qui nous ont aidé dans notre tâche et guidé de leurs exemples.

M. le Professeur PAVIOT, nous a fait le grand honneur de nous admettre comme chef de laboratoire de la Clinique médicale. Pendant l'année que nous venons de passer auprès de lui en cette qualité, l'intérêt qu'il nous a manifesté a été un précieux encouragement. Parmi ses élèves, nous le prions de nous considérer comme l'un des plus fidèles.

M. le Professeur COURMONT a bien voulu, depuis trois ans déjà, nous accepter à l'Institut Bactériologique. En nous donnant ce travail, en s'y intéressant, en acceptant de présider notre Jury de thèse, il nous donne de nouvelles preuves de sa bienveillance. Qu'il trouve ici un bien faible témoignage de notre profonde reconnaissance.

M. le Professeur MOREL nous a admis comme préparateur au Laboratoire de Pharmacodynamie expérimentale. Bien souvent, nous avons mis à contribution sa science, ses encouragements ont été pour nous un précieux appui. Nous lui exprimons notre entière gratitude.

M. le Professeur LEULIER nous fait le grand honneur d'être notre juge aujourd'hui. Nous l'en remercions.

M. le Professeur agrégé DUMAS nous a accueilli avec une grande bienveillance, et s'est intéressé à ce travail.

Qu'il veuille bien accepter nos respectueux remerciements pour les conseils éclairés qu'ils nous a donnés.

M. le Professeur agrégé GATÉ, après nous avoir ouvert son service de l'Institut Bactériologique, nous a donné maintes preuves de l'intérêt qu'il nous porte. Tous les témoignages que nous pourrions lui donner n'exprimeraient qu'imparfaitement notre reconnaissance. Qu'il veuille bien voir ici la marque d'une profonde gratitude et d'une respectueuse sympathie.

Nous associons à ces sentiments de gratitude, Mademoiselle MARIN, sa collaboratrice au Laboratoire de Sérologie.

M. le Professeur agrégé CHAMRON, pharmacien-chef de l'Hôtel-Dieu, dont nous avons été l'interne pendant un an, nous a toujours accordé son appui bienveillant. Nous l'assurons de notre reconnaissance.

M. le Docteur GARDÈRE, chef de service à l'Institut bactériologique, ne nous a ménagé ni son temps ni ses conseils et nous a permis de mener à bien ce travail. Il nous a témoigné toujours la plus cordiale sympathie; nous l'en remercions vivement.

Nous devons aussi beaucoup à L. VELLUZ et à L. REVOI qui, après avoir été nos conférenciers d'Inter-nat, ont été pour nous de précieux conseillers. Qu'ils trouvent ici, ainsi que ceux qui furent et demeurent nos intimes, l'expression de notre gratitude et de notre amitié.

Nous n'aurions garde d'oublier le personnel de l'Institut bactériologique, qui a toujours fait preuve à notre égard d'une grande complaisance.

INTRODUCTION

L'étude des matières protéiques du sérum sanguin a été assez négligée jusqu'à ces derniers temps, malgré le développement général de la chimie biologique.

Cela tient sans doute à une difficulté que nous avons d'ailleurs rencontrée durant tout ce travail, l'ignorance de la constitution chimique des matières albuminoïdes sérine et globuline. Le jour où cette constitution sera complètement connue, où la spécificité des albumines sériques sera chimiquement prouvée, le jour où ces corps seront des corps bien définis, le problème biologique sera alors près d'être résolu.

Cependant, bien des caractères, soit physiques, soit chimiques de la sérine et de la globuline sont connus et certains. On peut donner d'eux une définition suffisamment précise pour que, dès maintenant, il soit intéressant d'étudier leurs variations au cours de certains états pathologiques.

ACHARD écrit dans la préface du livre d'ARCAND, *Les Protéines des humeurs* :

« L'étude des colloïdes, au point de vue biologique est actuellement l'un des sujets les plus intéressants des sciences médicales. Tandis qu'on croyait naguère que les albumines du sang étaient des matériaux nutritifs utilisés pour l'entretien de la substance et des fonctions

des cellules, on attribue aujourd'hui à ces corps un rôle de stabilisation plutôt que de nutrition.

« Les notions nouvellement acquises sur leurs propriétés n'ont pas diminué leur importance biologique ; on peut même dire qu'elles ont accru le rôle des colloïdes dans la vie de l'organisme. Les propriétés de ces corps interviennent à chaque instant, dans les échanges physiologiques et la pathologie, à son tour, cherche aussi dans ces propriétés l'interprétation d'un grand nombre de troubles qu'elle étudie. »

Cette étude présente un intérêt considérable. A elle se rattachent, sans aucun doute, les phénomènes d'immunité, de défense, d'anaphylaxie, etc...

Les variations quantitatives de ces corps nous ont seulement intéressé, mais après cette étude, nous avons acquis la notion que l'examen des variations qualitatives, par l'étude des phénomènes physico-chimiques, donnerait peut-être des résultats plus encourageants.

PLAN SUIVI DANS CE TRAVAIL

CHAPITRE PREMIER. — *Etude chimique des protéines du sérum.*

- A. — Historique.
- B. — Etude physique et chimique.
- C. — Méthodes de dosage.

CHAPITRE II. — *Etude physio-pathologique.*

- A. — Historique.
- B. — Notions physiologiques.
- C. — Notions cliniques et pathologiques.

CHAPITRE III. — *Recherches personnelles. Exposé des résultats.*

- A. — Plan d'étude.
- B. — Le normal : l'homme, les animaux.
- C. — Hypertendus et hypotendus.
- D. — Tuberculeux : hommes et animaux.
- E. — Syphilitiques.
- F. — Les immunsérums.

CONCLUSIONS.

BIBLIOGRAPHIE.

CHAPITRE PREMIER

ÉTUDE DES PROTÉINES DU SÉRUM

A. — HISTORIQUE

Le sérum contient 75 % de matières albuminoïdes environ.

On est arrivé par l'étude des températures de coagulation, des réactions de précipitation, etc., à avoir la notion de deux sortes d'albumines différentes que les auteurs ont appelé sérumalbumine, sérine, albumine proprement dite d'une part, les globulines, d'autre part.

En dehors de ces deux matières protéiques, le sérum sanguin contient encore, d'après LAMBLING, une quantité minime de fibrinoglobuline, de nucléoprotéide, d'une substance mucoïde (sérummucoïde de BYWATERS). Nous ne nous occuperons pas de ces diverses substances, pas plus que de l'acétoglobuline de PATEIN, dont les variations ont été étudiées par BARBIÉ, et de la myxoprotéine de PIETTRE, étudiée par ce dernier et son élève ARCAND.

Dans le plasma, les matières albuminoïdes se répartissent en : fibrinogène, sérine, globuline, nucléalbuminoïdes.

Dans le sérum, on trouve toutes ces substances moins le fibrinogène.

Les difficultés commencent lorsqu'on essaye de démarquer la part qui revient exactement à chacun de ces corps.

Cette difficulté provient de ce que ces composés azotés ont des réactions et des propriétés spéciales, sans doute, mais réactions peu nettes qui rendent délicate une délimitation en groupes bien distincts.

Pour bien éclairer la question et pour comprendre les méthodes de dosage employées, il est indispensable de faire auparavant une étude des propriétés physiques et chimiques de chacun des constituants protéiques du sérum.

Rappelons brièvement les différentes opinions des auteurs.

Des sérumalbumines, il pourrait y en avoir trois que l'on a désignées sous les noms : α , β , γ , et qui auraient comme caractère distinctif leur température différente de coagulation (ARTIUS).

Les sérumglobulines ou paraglobulines seraient encore distinguées en deux groupes au moins : euglobuline ou pseudoglobuline, suivant qu'elles coagulent entre 68° et 75° pour les premières, ou entre 75° et 100° pour les secondes (PATEIN [66], BARBIÉ [5]).

PANUM appelle sérum-caséine une globuline qu'il précipite par l'acide acétique dans une solution de sérum étendue d'eau.

Cette même sérum-caséine, SCHMIDT et LEHMANN la font entrer dans le groupe des globulines de BERZELIUS et la désignent sous le nom de solution fibrinoplastique

KUHNE et EICHWALD précipitent des albumines particulières dont ils font des alcalialbumines et que HAMMARSTEN range dans le groupe des globulines.

HAMMARSTEN appelle globuline du sérum, le précipité obtenu par le sulfate de magnésie à saturation à 30°.

HOFMEISTER et KUNDE obtiennent la globuline seule par addition de son volume de solution saturée de sulfate d'ammonium. PICK, FELD et SPIRO fractionnent les globulines du sérum par addition de doses croissantes de sulfate d'ammonium et isolent ainsi : une fibrinoglobuline, une pseudoglobuline, une euglobuline, qui se divisent elles-mêmes en partie soluble dans l'eau et en partie insoluble.

FREUND et JOACHIM admettent une composition plus complète de la sérumglobuline qui serait formée de :

Euglobuline (ensemble de substances précipitables par le sulfate d'ammonium au tiers de saturation).

Pseudoglobuline (ensemble de substances non précipitées par l'essai précédent).

Paraglobuline (ensemble des substances insolubles dans l'eau).

Parapseudoglobuline (substances non précipitées par le sulfate d'ammonium et solubles dans l'eau).

PATEIN [66] considère trois groupes de corps albuminoïdes :

1° La globuline précipitable par l'acide acétique à froid en acétoglobuline ou alcaliséralbumine ;

2° La sérumglobuline non précipitable par l'acide acétique à froid ou globuline proprement dite ;

3° La sérine du sérum.

Par globuline, PATEIN entend comme HAMMARSTEN le corps qui est précipité de ses solutions par le sulfate de magnésium à saturation.

Par sérine, le corps restant que l'on précipite de ces solutions, lorsqu'on en sépare d'abord l'acétoglobuline par l'acide acétique à froid, puis la globuline proprement dite, par le sulfate de magnésium à saturation.

Voyons si depuis PATEIN, la classification et la définition des albumines sériques ont sensiblement été modifiées.

B. — ETUDE PHYSIQUE ET CHIMIQUE

On distingue : sérumalbumine d'une part, sérumglobuline d'autre part, se séparant en pseudoglobuline et euglobuline. Avant de définir ces corps, il est indispensable d'en faire rapidement une étude physique et chimique (MAILLARD [59], BLANCHETIÈRE [11], SANNIÉ [12], COHN [13]).

L'étude physico-chimique des protéines du plasma a été celle de toutes les matières protéiques. La plupart des amino-acides, noyaux constitutifs des protéines sont actuellement connus, mais leur mode de liaison n'est élucidé qu'en partie, grâce aux travaux de FISCHER [25], d'ABDERHALDEN et de ses collaborateurs.

A la suite des travaux de GRAHAM [34], on reconnaissait l'état colloïdal des protéines, et l'on commençait à les séparer. La sérumalbumine pouvant être obtenue cristallisée, la sérumglobuline ne le pouvant pas. Etant donnée leur nature colloïdale, on pouvait penser qu'elles obéissent aux lois établies pour les colloïdes inorgani-

ques, mais il paraît difficile d'assimiler un complexe formé de particules élémentaires simples et les énormes édifices moléculaires des protéines (PAUL [67]). Du poids moléculaire dépend un grand nombre de leurs propriétés physiques : la tension superficielle, la viscosité, etc.

Envisageons quelques-unes des propriétés physiques les plus importantes.

Poids moléculaire.

On ne peut employer pour déterminer le poids moléculaire des protéines les méthodes physiques classiques utilisant : la tension de vapeur, le point d'ébullition, le point de congélation.

Cependant, quelques auteurs ont récemment utilisé la cryoscopie dans le phénol (COHN et CONANT [17]) pour la caséine et l'ovalbumine.

L'ultrafiltration (6-135) ou la mesure de la tension superficielle (87) permettent d'obtenir aussi le volume moléculaire, d'où l'on passe au poids moléculaire en tenant compte du poids spécifique et de l'eau d'hydratation (SÖRENSEN [91], ARRHÉNIUS [3]). Cette méthode permet d'avoir un ordre de grandeur relatif de la taille des molécules. BECHOLD [6] a classé les protéines suivant le poids moléculaire croissant : sérumalbumine, oxyhémoglobine, gélatine, caséine.

Parmi les propriétés physiques qui dépendent de la grandeur moléculaire, il faut placer la non-dialysibilité, c'est-à-dire la difficulté ou l'impossibilité pour les grosses molécules de traverser les parois perméables aux petites molécules.

La mesure de la pression osmotique des solutions de protéines devrait donc permettre le calcul du nombre de molécules des protéines en solution et par suite la grandeur de la molécule.

Mais, d'une part, dans de tels systèmes, il s'établit des équilibres de DONNAN (LOEB [55-56]) et, d'autre part, la pression osmotique d'une solution de protéines varie suivant que cette protéine est combinée ou non.

SÖRENSEN [91] a étudié, en tenant compte de ces remarques, la pression osmotique de la sérumalbumine et de la sérumglobuline.

Le poids moléculaire de la sérumalbumine serait de 45.000, celui de la sérumglobuline varie de 80.000 à 140.000, suivant la teneur en phosphore. Comme l'euglobuline contient le plus de phosphore, il semble que le chiffre de 140.000 s'applique à elle, celui de 80.000 correspondant à la pseudoglobuline.

On a aussi appliqué les méthodes chimiques à la détermination du poids moléculaire des protéines sériques.

L'étude de la constitution chimique des protéines montre en effet que certains constituants s'y trouvent en très faible quantité. Si l'on connaît le pourcentage de ce constituant et son poids, il est facile d'avoir une valeur minimum du poids moléculaire de la protéine.

Le pourcentage de phosphore et de soufre d'un acide aminé dosé colorimétriquement, comme le tryptophane ou la cystine a été utilisé. On trouve ainsi pour la sérumglobuline 45.000, pour la pseudoglobuline 81.000, 135.000 pour l'euglobuline.

Ces résultats sont très concordants avec ceux obtenus par mesure de la pression osmotique, mais il n'est pas

certain que ces poids moléculaires soient les poids moléculaires vrais et ne doivent pas être multipliés par un nombre entier.

Combinaison des protéines avec les acides et les bases.

La capacité de combinaison acide ou basique d'une protéine, association de nature peptidique, est fonction du nombre de groupes acides COOH ou basiques NH^2 , libres dans sa molécule.

Pour connaître la capacité de combinaison avec les acides, on détermine le nombre de groupes NH^2 libres dans la molécule de la protéine envisagée. SÖRENSEN [92] utilise la réaction entre les groupes NH^2 et $\text{H}-\text{CHO}$. Van SLYKE [95] décompose les groupes NH^2 libres, par l'acide nitreux et dose l'azote libéré. HARTLEY [40] a appliqué ce procédé à la sérumalbumine et à diverses fractions de la sérumglobuline.

On peut utiliser aussi la quantité d'acide à ajouter à une protéine pour obtenir un virage déterminé ou encore mesurer la force électromotrice d'une chaîne de concentration.

La capacité de combinaison basique maximum mesurée par des méthodes analogues à celles utilisées pour la capacité acide conduit à des résultats contradictoires. WU [99] a montré que si on alcalinise même très peu le milieu au cours de la préparation de la sérumglobuline, les propriétés de la globuline obtenue sont très différentes.

Les capacités de combinaisons sont exprimées en moles ou équivalents-grammes par grammes de protéine.

La sérumalbumine a une capacité de combinaison acide maximum de 155×10^{-5} moles par gramme et basique de 155×10^{-5} moles.

Une relation permet de connaître le nombre de groupes se combinant aux acides et aux bases dans une protéine connaissant sa capacité de combinaison et son poids moléculaire.

Pour la sérumalbumine il est de 70, autant de groupes acides que de basiques.

Parmi les protéines pour lesquelles ces déterminations ont été faites, ce sont celles du sang qui contiennent le plus d'acides diamminés et qui sont neutres.

Si l'on compare les capacités de combinaisons acide maxima des protéines du sang, à leur taux dans le sang, leur pouvoir de fixation acide apparaît plus important que celui des électrolytes du plasma. Ceci serait vrai pour les protéines du plasma, si leur capacité maximum n'était pas à un pH très acide. Il semble pourtant qu'elles possèdent un certain pouvoir tampon, sur lequel nous reviendrons lors de l'étude physiologique.

La courbe de titration d'une protéine est établie en portant en abscisses les pH et en ordonnées les quantités de bases ou d'acides correspondants.

Points isoélectriques des protéines.

LOEB [55] définit « le point isoélectrique d'une protéine comme la concentration des ions H pour laquelle la protéine existe pratiquement à l'état non ionogénique, parce qu'elle ne peut alors former pratiquement ni protéinate métallique ni sel acide de protéine ».

Le point isoélectrique est celui où la dissociation est minimum, les concentrations des anions et des cations sont égales. La dissociation est acide d'un côté, alcaline de l'autre.

LOEB a montré l'importance du point isoélectrique pour l'étude des propriétés physiques des protéines, pression osmotique, gonflement, viscosité, solubilité, etc...

Les albumines ont des points isoélectriques de pH de 4,7, 4,8 et les globulines de 5,5.

Solubilité des protéines dans l'eau. Leur précipitation par les sels.

La solubilité des protéines du plasma dans l'eau, comme d'ailleurs pour la plupart des protéines est une des constantes physico-chimiques les plus précises pour son identification et leur place dans la classification.

En effet, les protéines lavées soigneusement avec de l'eau à leur pH isoélectrique, peuvent être débarrassées de toutes leurs impuretés. Elles se dissolvent alors dans l'eau en suivant strictement les lois de la dissolution des corps purs.

Au point isoélectrique, il n'y a en solution que les ions de la protéine et les ions H et OH. S'il y a autant des uns que des autres, le pH de l'eau reste le pH isoélectrique, sinon la solubilisation de la protéine amène l'eau à un pH caractéristique de chaque protéine.

Si à l'eau on ajoute un acide, une base ou un sel neutre en solution pas trop concentrée, la solubilité est complètement modifiée.

L'action des sels neutres, des électrolytes sur les pro-

téines du plasma est particulièrement intéressante, car c'est sur elle que sont basés les procédés de séparation des albumines du sérum. Nous insisterons d'ailleurs sur ce point à propos des méthodes de dosage des protéines sériques.

HARDY [39], puis MELLAMBY [62] ont étudié l'effet des sels neutres sur les globulines du sérum. La quantité de globuline dissoute dépend de la nature et de la concentration du sel et aussi de la quantité de globuline présente en excès. SÖRENSEN [92] admet que le précipité est un composé de pseudo et d'euglobuline, de solubilité différente. Les systèmes constitués par les globulines et les sels sont plus compliqués ; les sels se combinent à la fois à la protéine en solution et à la partie insoluble.

Si la concentration des solutions salines augmente, les phénomènes sont différents. La précipitation des protéines par les sels varie avec la concentration du sel et avec sa nature. Le pH a aussi une influence sur la solubilité des protéines. D'après des études faites avec l'ovalbumine, la solubilité décroît à mesure que le pH croît, que le milieu devient plus alcalin ; il se fait probablement lorsqu'on s'éloigne du point isoélectrique des combinaisons ammoniacales de l'ovalbumine, infiniment plus solubles que la combinaison avec un sel (sulfate d'ammonium), par suite de la dissociation des groupes acides plus forte en milieu alcalin (SÖRENSEN [92]).

Au contraire, selon T. GEILL [30], les albumines et les globulines du sérum seraient mieux précipitées en milieu acide (pH 4,4 à 4,0), sans doute par activation du sel précipitant (sulfate d'ammonium) ou dénaturation des protéines.

L'action précipitante des sels neutres sur les protéines paraît dépendre de la charge et de la dimension des ions à la fois de la protéine et du sel neutre. Ceci explique ce que l'on appelle les séries d'HOFMEISTER [43]. Les protéines du sérum sont précipitées dans l'ordre : fibrine, euglobuline, pseudoglobuline, sérumalbumine, qui est précisément l'ordre de décroissance de leur poids moléculaire.

Etat colloïdal.

Les albumines sont des colloïdes, c'est-à-dire sont composées de micelles en pseudo-solution. Ces micelles sont visibles à l'ultramicroscope. Si on recueille du sang de cheval, de chien, de lapin, avec précaution, au moyen de tubes paraffinés, dans des tubes paraffinés, contenant du fluorure de sodium en solution saturée et après centrifugation, on peut examiner la couche supérieure du plasma à l'ultramicroscope.

Par précipitation avec des acides (sulfate de soude acide) ou des sels de métaux lourds, on aperçoit, dix minutes après, des granules plus ou moins volumineux, puis accolés, suivant que la concentration est plus ou moins forte.

Par les sels neutres (sulfate de soude saturé), on précipite les globulines. On obtient d'abord une précipitation filamenteuse de fibrinogène ; après s'être débarrassé de celui-ci et après une nouvelle adjonction de sulfate de soude, on obtient une précipitation grumeleuse, puis après une nouvelle filtration et adjonction de sulfate de soude une précipitation granuleuse (MAYER [61]).

Les agrégats micellaires, que sont les sérines et les

globulines, ont des charges électriques contraires. Un courant électrique, passant dans le sérum, déstabilise l'équilibre électrostatique normal et entraîne les globulines vers le pôle positif (LUMIÈRE [57], KOPACZEWSKI [51]). A l'état normal il produit ainsi peu de précipité au pôle négatif et beaucoup au pôle positif. C'est de la même manière qu'agissent les acides (acides tanniques, etc.) qui précipitent les globulines en neutralisant leur charge électrique

Considéré du point de vue de leurs rapports réciproques dans le sérum, il apparaît non seulement que la sérine et la globuline ne sont pas la même substance dans un état physique différent, mais encore, comme le prouvent les méthodes d'extraction, ne s'y trouvent pas sous forme de combinaisons chimiques. Les recherches de R. FISCHER [26] lui ont montré que sérine et globuline ne sont pas cependant indépendantes, mais qu'un équilibre particulier régit leur rapport. Dans les conditions physiologiques, la globuline enrobe en quelque sorte l'albumine et joue vis-à-vis d'elle un rôle protecteur, quelle que soit la proportion des deux protéines.

FISCHER appelle cet équilibre prostaxie. A l'état d'équilibre normal, la majeure partie des globulines est protégée, mais la proportion d'albumine protégée peut varier par rapport à celle de la globuline à l'état pathologique. L'existence de la prostaxie paraît liée, en partie au moins, à la charge électrique négative de la globuline. Un courant électrique passant dans un sérum rend la prostaxie positive par déstabilisation au pôle positif, tandis que l'équilibre subsiste au pôle négatif.

Autres propriétés.

Il nous resterait à étudier bien d'autres propriétés physiques et chimiques des protéines du plasma.

La viscosité des solutions de protéines varie avec la concentration de la protéine, le pH et la concentration en sels. Dans un milieu comme le sang, où plusieurs protéines de viscosités différentes sont en présence, tout se passe comme si la viscosité totale était égale à la somme des viscosités de chaque protéine.

Il semble que dans le sang il n'y ait pas ou très peu de complexe pseudoglobuline-euglobuline, comme elles en forment, selon SÖRENSEN, dans les précipités. Les viscosités sont fonction du volume moléculaire.

En résumé, la sérumglobuline a un poids moléculaire relativement faible, est très soluble dans l'eau, a une viscosité faible et peut cristalliser.

Les globulines du sérum ne cristallisent plus, mais sont encore solubles dans les solutions salines, leur viscosité est plus grande, leur poids moléculaire bien plus élevé.

D'autres propriétés physiques, comme le pouvoir rotatoire spécifique de $\alpha_D = -56^\circ$ pour la sérumalbumine et $\alpha_D = -47^\circ 8$ à $-48^\circ 2$ (dans l'eau salée) pour la sérumglobuline, différencient encore ces deux protéines du sérum. Le point de coagulation pour la sérumalbumine est vers 50° , pour la globuline vers 75° .

Enfin, au point de vue chimique, l'hydrolyse par les

acides donne les rendements suivants en acides aminés pour 100 (d'après THOMAS) :

	Sérumalbumine	Sérumglobuline
Glycocolle	0	3,25
Alanine	2,7	2,2
Leucine	20,5	18,7
Proline	1,0	2,8
Phénylalanine	3,1	3,8
Tyrosine	2,1	2,5
Acide aspartique.....	3,1	2,5
Acide glutamique.....	7,7	8,5
Arginine	4,9	3,9
Histidine	3,4	2,8
Lysine	13,2	8,9
Tryptophane	1,3	4,4

donc très peu de tryptophane pour la sérumalbumine et pas de glycocolle.

Classification des protéines du sérum.

Nous avons déjà vu les principaux caractères des albumines du plasma. Dans cette étude nous ne tiendrons pas compte des faibles quantités de nucléoprotéides, ni de certains corps décrits sous le nom de sérummucoïde, de présence plus ou moins hypothétique.

Nous ne retiendrons que deux sortes d'albumines sériques, la sérumalbumine et la sérumglobuline qu'au cours de ce travail nous désignerons sous les noms de sérine et globuline.

La méthode de précipitation par les sels, appliquée au sang pour la première fois par DENIS [22] en 1859,

sert encore pour établir la classification des protéines du plasma.

Il y a d'abord dans le plasma une protéine qui possède une propriété caractéristique, la coagulabilité spontanée: le fibrinogène.

Puis, ayant les mêmes propriétés que le fibrinogène, mais ne se coagulant pas spontanément, on trouve l'euglobuline, elle est insoluble dans l'eau, soluble dans les solutions diluées de sels neutres, précipitée par dilution et par acidification minutieuse du plasma. L'euglobuline et les pseudoglobulines se différencient par la concentration différente des sels précipitants et la plus grande solubilité des pseudoglobulines dans l'eau.

L'euglobuline est précipitée par le chlorure de sodium saturé, le sulfate de magnésie à demi-saturation, le sulfate d'ammonium au tiers saturé, tandis que la pseudoglobuline n'est pas précipitée par le chlorure de sodium saturé, ne l'est que par le sulfate de magnésie saturé et par le sulfate d'ammonium à demi-saturation. Enfin l'albumine du plasma n'est précipitée que par le sulfate d'ammonium saturé ou par le sulfate de magnésie ou le sulfate de soude, après acidification seulement. GAUTHIER [29] donne pour le sulfate d'ammonium les chiffres suivants : à 250 ‰, précipite les globulines ; à 336 ‰. commence à précipiter les albumines et les précipite totalement à 472 ‰.

Dans la précipitation des protéines du plasma, il ne faut pas perdre de vue le cas des protéines anormales, albumoses par exemple. Suivant l'espèce, l'oxyhémoglobine est précipitée avec les albumines ou avec les globulines (CHEVALIER [122]).

Les lipides ont une influence sur la solubilité des globulines. Le sérum de cheval ou de bœuf est d'autant plus aisément précipité que son taux de lipides augmente. Il est possible que l'euglobuline soit une combinaison d'une lecithine ou d'un autre composé phosphoré et de pseudoglobuline (MACHEBOEUF [58]).

SÖRENSEN [92] suppose qu'il existe une combinaison dans le sérum entre l'euglobuline et la pseudoglobuline, combinaison qui peut être précipitée non dissociée, dans certaines conditions.

Pour HARDY, le complexe existant en solution dans le sérum est détruit par précipitation.

La conception de SÖRENSEN justifie la détermination des globulines totales avec la méthode de HOWE où, suivant la concentration en sulfate de soude, on précipite l'euglobuline ou la pseudoglobuline.

Pour des raisons d'ordre pratique, nous nous sommes adressé au sérum et non au plasma, bien que la détermination du fibrinogène présente un intérêt certain.

Dans le sérum, on a décrit, en outre des albumines dont nous avons parlé, des nucléoprotéines dont nous n'avons pas effectué la détermination, leur pourcentage est d'ailleurs très faible dans le sérum.

Par l'acide acétique, cette nucléoprotéine est éliminée. D'autre part, PIETTRE [107] a décrit une albumine spéciale, la « myxoprotéine », dont il a effectué la détermination dans diverses humeurs de l'organisme.

Il sépare cette protéine de la façon suivante : après avoir obtenu la totalité des protéines du sérum par déshydratation, il fait flocculer la globuline par acidification suffisante, puis dissout la sérine après avoir reformé

le précipité acétonique. Il reste alors une substance albuminoïde que PIETTRE décrit: matière visqueuse, grisâtre, précipitant en gros flocons, se réunissant rapidement en une masse qui se rétracte bientôt en expulsant de petites quantités le liquide aqueux clair et limpide. Soluble dans les sels neutres de concentration moyenne, elle fond par exemple dans la solution physiologique de chlorure de sodium à 9 %, en devenant translucide comme cela a lieu pour l'albumine cuite soumise à l'action de la trypsine. Cette propriété la distingue de la sérumglobuline qui est insoluble dans les solutions salines, mais s'y gonfle à la longue. Elle se différencie de la sérumglobuline par son insolubilité dans l'eau pure, caractère sur lequel repose d'ailleurs le moyen de la séparer et par l'absence de calcium (0,35 % dans la sérumalbumine).

Sa teneur moyenne en soufre oscille autour de 1,1 %, alors qu'elle est de 0,82 % pour la globuline et de 2 % pour l'albumine.

D'après PIETTRE, la myxoprotéine serait biologiquement inactive, ne fixant les anticorps de diverses catégories qu'à l'état d'impuretés physiques.

Cette protéine ne nous a cependant pas semblé posséder une spécificité suffisante pour la déterminer. La méthode à l'acétone, qu'il aurait alors été nécessaire d'employer, est plus longue, plus compliquée, exige plus de substance que la méthode azotométrique. C'est pourquoi nous ne ferons que mentionner ici la myxoprotéine de PIETTRE et VILA [69-70].

Puisque nous ne nous occuperons pas de la nucléoprotéine, ni de cette myxoprotéine, il nous reste comme albumines du sérum : la sérumalbumine et la sérumglobuline.

Peut-on distinguer nettement ces deux albumines ? Ont-elles une individualité suffisante pour permettre cette distinction ? — L'étude des propriétés physiques et chimiques de ces protéines, que nous venons d'ébaucher, permet de conclure par l'affirmative. Mais il se pose une autre question. Ces protéines ne peuvent-elles pas, sous des influences minimes, se transformer l'une en l'autre ?

MOLL [63] décrit la transformation artificielle par chauffage de sérumalbumine en globuline.

Nous avons repris ces expériences sur quelques sérums normaux de chevaux dont nous avons déterminé le taux en protéines séparées avant toute détermination, puis nous les avons soumis à un chauffage à 56°, pendant une heure, deux heures et trois heures. Les déterminations faites n'accusent que des changements insignifiants.

Cette question était d'ailleurs importante, car nous voulions déterminer les albumines de sérums thérapeutiques qui sont soumis à un chauffage de 56° également.

De même nous avons laissé pendant un mois et même plus des sérums normaux, dont nous connaissions la teneur en protéines, à l'étuve à 56°, sans jamais observer des changements notables dans la répartition des deux sortes d'albumines.

Nous pouvons affirmer que les températures inférieures à 56°-60° ne modifient pas les albumines sériques.

Il semble légitime de diviser les protéines du sérum en sérumalbumine ou sérine et sérumglobulines ou globulines (euglobuline et pseudoglobuline).

En résumé, nous trouvons dans le sérum une proportion de protéines importante qui se divise en sérine,

pseudoglobuline et euglobuline. Ces colloïdes à poids moléculaire considérable forment avec les électrolytes et les lipides un équilibre que l'addition d'électrolytes étrangers rompt. On précipite des corps à composition chimique non définie, on sépare des portions qui représentent un groupement stable, dont on peut tenir compte au point de vue de leurs propriétés chimiques, physiques et sans doute biologiques si l'on opère toujours dans des conditions identiques.

PIETTRE et VILA [69], résumant les méthodes de séparation des protéines du sérum, donnent pour la sérine et la globuline extraites par neutralisation puis action de l'alcool ou de l'acétone les constantes suivantes :

Sérine :

Pouvoir rotatoire spécifique : $\alpha_D = -54^\circ$ à -58° .

Analyse : azote 15,2 % (PIETTRE) ;

15,7 % à 10,04 % (HAMMARSTEN).

Globuline :

Pouvoir rotatoire spécifique : $\alpha_D = -73^\circ$ et -84° , en solution acide ou alcaline.

Analyse : azote 14,3 % (PIETTRE) ;

15,8 % (HAMMARSEN).

A l'heure actuelle, pour étudier les caractères physiques des albumines séparées, la meilleure méthode pour les obtenir aussi pures que possible est l'électrodialyse.

Nous croyons utile de donner un tableau mettant les propriétés de ces deux corps et leurs différences en évidence.

PROPRIÉTÉS	SERUMALBUMINE	GLOBULINES
Poids moléculaire....	45.000	80.000 pseudoglobulines 140.000 euglobulines
Point isoélectrique...	pH = 4,7 à 4,8	pH = 5,5
Dialyse ou dilution...	ne précipite pas	précipitent en partie
Electrodialyse	ne précipite pas	précipitent
Viscosité	très faible	assez considérable
Cristallisation	cristallise	ne cristallisent pas
Pouvoir rotatoire spécifique	$\alpha_D = -50^\circ$	$\alpha_D = -47^\circ$
Action de la chaleur..	trouble vers 70° se prend en masse vers 84°	troublent vers 60° se prennent en masse vers 75°
Action de l'eau pure.	très soluble	insolubles
Action de solutions salines diluées.....	soluble	solubles
Action du sulfate de magnésie à saturation	ne précipite pas	précipitent
Action du sulfate d'ammonium à saturation	précipite	précipitent
Action du sulfate d'ammonium à demi-saturation	ne précipite pas	précipitent
Action du sulfate de soude (22,2 %).....	ne précipite pas	précipitent
Action du gaz carbonique	ne précipite pas	précipitent en partie (euglobulines)
Présence de glycolle	néant	3,25 %

C. — MÉTHODES DE DOSAGE DES PROTÉINES SÉRIQUES

I. — Dosage des protéines totales.

A. — PROCÉDÉS PONDÉRAUX.

Le dosage des protéines jusqu'à ces dernières années s'effectuait quel que soit le milieu (urine, sang) par des méthodes pondérales.

Méthode classique. — En faisant coaguler l'albumine, en présence d'un électrolyte et en milieu acide, on obtenait un précipité qui, après élimination des impuretés, était pesé. Cette méthode fut pendant longtemps considérée comme rigoureuse. En voici la technique (GRIMBERT [30]) : on étend 10 centimètres cubes de sérum à 100 centimètres cubes, on les additionne d'acide acétique au 1/10 en quantité strictement nécessaire pour avoir une réaction faiblement acide et on abandonne au repos pendant vingt-quatre heures. La nucléo-albumine se sépare, on filtre, on mesure une partie aliquote de la liqueur, on l'additionne de 5 grammes de chlorure de sodium, de 2 centimètres cubes de formol et on porte à l'ébullition. Le précipité est recueilli sur un filtre, lavé, puis desséché à 105° et finalement pesé.

On peut, dans la précipitation, ajouter six à huit gouttes d'acide trichloracétique au cinquième, la filtration est alors plus rapide. On peut aussi employer la centrifugation pour faire les lavages successifs et recueillir sur un filtre lorsque le précipité est purifié.

Cette méthode présente cependant des inconvénients et tout d'abord, dans le sérum sanguin, la nécessité d'une

prise d'essai assez considérable, 10 centimètres cubes. L'emploi d'une microméthode élimine cet inconvénient, mais elle est d'une technique difficile (DURUPT [24]).

Microméthode. — On absorbe environ 150 milligrammes de sang prélevés à l'oreille ou au bout du doigt, avec un tube capillaire coudé en forme de V. La coagulation terminée, on centrifuge, ce qui réunit le sérum dans la partie supérieure des deux branches. On brise le tube des deux côtés à la limite entre le sérum et le caillot. On souffle sur le papier buvard de manière à l'imbibé de sérum. On détermine le poids du sérum imbibé. On extrait avec l'acide phosphomolybdique et on opère le dosage de l'azote des albumines par la microméthode de PREGL.

GRIGAUT [37] a montré récemment que les résultats obtenus dans le sérum par la méthode pondérale classique étaient trop forts car une partie des lipides peut rester avec le précipité protéique et être ainsi une cause d'erreur.

Le coagulum albumineux obtenu par les méthodes classiques, précipitation à froid ou à chaud par les sels neutres en milieu légèrement acide, retient énergiquement des lipides et des sels que les lavages à l'eau, à l'alcool chaud et à l'éther sont incapables d'éliminer en totalité. L'indice d'une mauvaise purification s'observe déjà dans l'aspect jaunâtre que conserve le coagulum même après lavages réitérés et dans la consistance cornée qu'il prend après dessiccation ; la calcination, par ailleurs, laisse toujours dans ces conditions un résidu appréciable de cendres.

Si l'on introduit le précipité ainsi lavé dans un appareil de KUMAGAWA et SUTO et si on le soumet à l'extraction continue par l'alcool bouillant, une nouvelle quantité de sels et de lipides est séparé de l'albumine, sans que toutefois on arrive encore à la purification complète. Le coagulum conserve en effet une légère teinte jaunâtre et sa consistance, après dessiccation, est encore cornée.

Pour que la méthode pondérale soit exacte, on doit former le précipité albumineux par action de l'alcool froid ou chaud sur le sérum et l'épuiser par l'alcool bouillant. La technique, décrite par GRIGAUT, permet d'effectuer le dosage des lipides et des protéines totales.

Méthode de Grigaut. — Cinq centimètres cubes de sérum sont versés goutte à goutte et en agitant dans 60 centimètres cubes d'alcool à 95°. On porte quelques instants à l'ébullition et on recueille les précipités sur deux filtres plissés équilibrés ; on entraîne au moyen d'un peu d'alcool les parcelles d'albumines adhérentes au vase de précipitation. Ces premières liqueurs alcooliques réunies sont mises à part. On introduit les filtres dans un appareil de KUMAGAWA et SUTO et on procède à l'épuisement continu à l'alcool à 95° pendant cinq heures. Les filtres sont séchés à l'étuve à 100° et pesés comparativement après refroidissement dans un dessiccateur. Le poids obtenu, multiplié par 200, donne la quantité d'albumine par litre de sérum.

Les liqueurs alcooliques mises à part contiennent la totalité des lipides du sérum sanguin, elles peuvent être utilisées pour le dosage de ces substances comme dans le procédé de SHIMITSU et LAUDAT.

GRIGANT a montré que le lessivage à l'alcool bouillant du précipité albumineux n'entraînait pas de pertes par désintégration.

Le dosage de l'azote dans les liqueurs alcooliques donne des chiffres correspondant aux chiffres de l'azote non protéique des filtrats trichloracétiques. L'azote protéique, et par conséquent la totalité de l'albumine, est donc bien retenu sur le filtre.

Méthode de Pieltre. — Une autre méthode pondérale, due à PIETTRE [68], est basée sur la déshydratation du sérum par action de l'acétone qui donne un précipité de protéines ; il y a en même temps déminéralisation et extraction des lipides.

La précipitation des protéines s'obtient de la façon suivante : le sérum à traiter, bien refroidi aux environs de 0°, est additionné peu à peu, en agitant fortement, de deux fois et demie son volume d'acétone purifiée préalablement refroidie. On laisse reposer quelques instants au froid, puis on essore sur BÜCHNER, en décantant la partie claire. Une fois le gâteau des protéines bien égoutté, on le malaxe avec soin à l'aide d'une spatule flexible, sur le filtre même, à deux reprises avec de l'acétone froide de façon à enlever l'eau et avec elle les sels minéraux et surtout les substances lipoidiques. Enfin on éliminera encore les lipides (éthers de la cholestérine) et les restes d'acétone par une série de lavages à l'éther sec. Il reste finalement une masse blanche se réduisant en poudre qui peut être pesée après dessiccation, mais cette méthode sert surtout pour la séparation des différentes protéines — nous la retrouverons donc à ce propos.

L'inconvénient de cette méthode est d'être longue et de nécessiter une prise de sérum assez considérable.

Une modification de cette méthode, faite par GUILLAUMIN [38 bis], consiste à employer la centrifugation pour recueillir le précipité et, dans le tube à centrifuger, on procède à des décantations et lavages successifs. Le précipité est alors dissout dans une solution de chlorure de sodium à 5 ou 7 % et coagulé par action de la chaleur au bain-marie après avoir ajusté la solution au pH 4,7. Cette méthode, exacte, est assez longue.

B. — PROCÉDÉS PHYSIQUES.

La principale méthode physique employée pour déterminer la teneur en protéines du sérum est basée sur la modification de l'indice de réfraction que subit un rayon lumineux qui traverse une solution de matières protéiques. On emploie l'appareil de ZEISS à immersion avec prisme auxiliaire. Le réglage initial de la graduation du réfractomètre est vérifié dans l'eau distillée avec l'aide d'un thermomètre de précision, et revu de temps à autre. L'appareil est monté avec son prisme auxiliaire retenant une grosse goutte de sérum, puis plongé dans le bain d'eau ; la lecture est faite après un délai de cinq à dix minutes, en ayant toujours soin d'éliminer les plages colorées de la zone limite par le jeu de la molette correctrice, permettant d'obtenir nettement une zone de séparation blanche-noire.

On fait subir à l'indice obtenu une première correction en fonction de la température à l'aide de la table donnée par ZEISS. On exprime ensuite l'indice en albumine

d'après le tableau donné par REISS [75-76] et l'on déduit du résultat ce qui revient à l'urée, dont la correspondance est évaluée par VAUCHER [169] à 0 gr. 60 d'albumine par gramme d'urée dosée.

Les travaux ayant trait à la réfractométrie du sérum sanguin, effectués dans le but de mesurer la concentration en albumines de ce milieu à l'aide de la table de transposition de REISS sont considérables.

Il est vrai que cette méthode rapide nécessite quelques gouttes de sérum et il semble que les résultats obtenus doivent être d'une grande précision. Malheureusement, dans certains cas pathologiques, les plus intéressants, cette méthode comporte des causes d'erreurs considérables.

Critique des procédés physiques. — GUILLAUMIN [38 bis], dans une étude critique des méthodes de dosages des albumines sériques, puis ACHARD et GRIGAUD [2] ont mis en évidence ces causes d'erreur. Déjà CHIRAY et DEMANCHE [16], puis, plus récemment, GOVAERTS [32], dans son rapport à l'Académie Royale de Médecine de Belgique, avaient fait la critique de la méthode réfractométrique appliquée à l'évaluation des albumines. La précision de la méthode n'est pas en cause, mais il existe dans le sérum sanguin des corps, les lipides et les électrolytes, qui ont, eux aussi, une influence sur l'indice de réfraction. Dans certains cas, de néphrose par exemple, où les lipides sont très abondants, l'erreur peut dépasser 30 %.

Pour l'albuminométrie sérique, tant qualitative que quantitative, il est nécessaire de recourir à d'autres méthodes que la réfractométrie, surtout lorsqu'on cherche

à connaître l'abondance des protides à petites ou à grosses molécules.

D'autres méthodes physiques ont été employées pour déterminer la protéinémie qui comportent en elles-mêmes des causes d'erreurs considérables et que nous ne ferons que citer ; méthode de floculation par dilution de DOURIS, méthode opacimétrique, méthode néphélométrique en formant le précipité par l'acide trichloracétique, l'acide sulfosalicylique le sulfate d'ammonium, AVELLAR [4], RUSZNYAK [86], RONA et KLEINMANN [80]. La viscosimétrie, employée par CHALIER, BOULUD et CHEVALLIER [15], PUECH [157], etc.

C. — AZOTOMÉTRIE.

Enfin, pour terminer avec les méthodes donnant les albumines totales, nous citerons l'azotométrie qui comporte un dosage d'azote total, puis un dosage d'azote non protéique, mais l'incertitude du coefficient fait que cette méthode n'est employée que pour le dosage des protéines séparées où l'on peut donner un coefficient pour la sérumalbumine et un autre pour les globulines. C'est à ce propos que nous décrirons en détail cette méthode.

II. — Dosage des protéines séparées.

Technique de Piettre et Vila. — La technique à l'acétone, instituée par PIETTRE et VILA [70], à l'Institut Pasteur de Paris, présente un intérêt considérable car elle permet d'opérer sur des produits purs, sans introduire de substances étrangères. Après avoir subi des modifications plus ou moins importantes, cette méthode est actuellement la suivante :

1° Dans un premier temps, précipitation des protéines totales, comme nous l'avons décrite précédemment.

2° La floculation de la sérumglobuline est effectuée sur la solution aqueuse des protéines totales. Les protéines une fois dispersées dans l'eau distillé, on détermine sur des prises d'essai dans des tubes à hémolyse la quantité d'acide chlorhydrique N/100 qui provoque la précipitation complète de la globuline sous l'aspect de flocons blancs se déposant rapidement pour laisser un liquide surnageant parfaitement limpide. On calcule alors le volume d'acide N/10 ou N à ajouter à la liqueur protéinique préalablement refroidie et saturée d'éther.

L'addition d'acide s'accompagne d'un volumineux précipité de globuline qui se dépose en quelques heures. On décante la liqueur claire, centrifuge le dépôt, lave ensuite à plusieurs reprises avec de l'eau distillée saturée à froid d'éther, la première eau étant jointe à la liqueur claire.

La globuline ainsi séparée peut être purifiée par des dissolutions alcalines suivies de précipitations acides. PIETTRE et VILA séparent ensuite la myxoprotéine, dont nous avons parlé dans l'étude chimique des albumines sériques. On a ensuite la sérumalbumine. Cette méthode pondérale à l'acétone conduit à une séparation très satisfaisante des divers constituants du sérum : eau, sels, extraits organiques complexes, lipides, protéines. L'acétone, déshydratant le milieu, provoque la floculation des protéines sans modifier leurs propriétés, car on retrouve après le traitement acétonique les anticorps des immusérums cependant très délicats (antitoxines vraies, hémolysines, agglutinines, précipitines, etc.).

Pour une étude de ces propriétés, cette méthode est certainement une des meilleures à employer, mais pour déterminer seulement la teneur en protéines des sérums, il est plus avantageux d'avoir recours à la méthode azotométrique, après précipitation des globulines par les sels.

Cette méthode de PIETTRE mise à part et les méthodes physiques : combinaison de la réfractométrie et de la viscosité (PUECH [157], la séparation des protéines repose sur la précipitation des globulines par les sels neutres : sulfate d'ammonium, de sodium, de magnésium, chlorure de sodium. Elles sont basées sur les recherches de KAUDER [49], HOFMEISTER [43], etc.

Méthodes aux sels neutres. — La méthode classique consiste à ajouter à 10 centimètres cubes de sérum, étendus à 100 centimètres cubes, 80 grammes de sulfate de magnésie, la globuline se précipite. Dans le liquide filtré, on dose la sérine par précipitation à la chaleur et pesée. Mais cette méthode nécessite beaucoup de sérum, elle est donc d'une application difficile en clinique.

DURUP [24] donne une microméthode permettant le dosage séparé des globulines par azotométrie faite sur le précipité obtenu par un excès de sulfate de magnésie. La sérine, qui se trouve en totalité dans la solution de sulfate de magnésie, est précipitée par l'acide phosphomolybdique. Le précipité dissout par quelques centimètres cubes de lessive de soude, on évalue la quantité d'albumine par azotométrie.

Les méthodes aux sels appliquées d'abord presque uniquement à la séparation et à l'étude chimique des dif-

férentes catégories de protéines contenues dans les milieux biologiques, furent adaptées au traitement des sérums thérapeutiques en vue de concentrer l'activité au maximum.

Le choix du sel utilisé varie suivant les auteurs. Le sulfate d'ammonium est le plus employé pour la concentration des sérums dans les instituts sérothérapiques.

Pour les méthodes analytiques, on emploie surtout le sulfate de magnésie et le sulfate de soude.

On a cherché à simplifier les méthodes en employant un procédé volumétrique au lieu d'une méthode pondérale : azotométrie, méthode de CULLEN et VAN SLYKE [19] au sulfate d'ammonium, mais qui présente un inconvénient pour le dosage de l'azote par kjeldahlisation.

Etudes de Howe sur le sulfate de soude. — PINKUS [71] montra que le sulfate de soude possède, à la température de 30° centigrades, le même pouvoir de précipiter les protéines que le sulfate d'ammonium. Le sel anhydre à 30° précipite à moitié saturation (25 % de sel environ) les globulines, à saturation (environ 50 %) les albumines. Il a comme avantage de gêner les colorations qui apparaissent pendant la précipitation des protéines et de permettre le dosage direct par kjeldahlisation de l'azote du précipité ou du filtrat.

PORGES et SPIRO [72], HOMER [45], MELLAMBY [62] et surtout Paul HOWE [46-47] confirment ces données.

SPIRO [72] a montré les effets de l'addition de sel neutre sur la concentration en ions hydrogène des solutions de protéines. Si l'on ajoute dans ces pseudo-solutions du sulfate de soude ou de magnésie, de façon à avoir pour

les deux sels des concentrations allant de une partie de sel pour neuf parties de solution protéique à neuf parties de sel pour une partie de liqueur protéique, on observe les variations suivantes dans la concentration en ions hydrogène, pH 7,73 à 7,38 pour le sulfate de soude, pH 7,73 à 7,27 pour le sulfate de magnésie. Dans ces mêmes conditions expérimentales, le sulfate d'ammonium provoque des changements beaucoup plus importants dans la concentration en ions hydrogène, pH 7,73 à 5,91. Avec le sulfate de soude, PORGES et SPIRO isolent trois sortes de globulines, une euglobuline et deux pseudoglobulines, en faisant varier les concentrations de 28 à 36 %, puis de 33 à 42 %, enfin de 40 à 46 % de solution saturée de sel. Paul HOWE confirme la présence de ces trois substances et précise les concentrations en sulfate de soude qui réalisent la précipitation complète des globulines : 17,4 % pour la globuline I, 21 à 22 % de sel anhydre pour les globulines totales, à la température de 37° centigrades.

La méthode aux sels conduit, suivant le sel précipitant utilisé, la dilution du sérum mis en œuvre (CAMBIER [14]), la température, la concentration en ions hydrogènes, à des précipités variables. Ces floculats ne représentent pas une entité chimique, mais résultent d'une rupture d'équilibre sous l'influence des matières salines. Il n'en est pas moins vrai que si la précipitation est toujours faite dans des conditions rigoureusement identiques et correspondant aux propriétés des protéines sériques elle peut servir de base à une méthode analytique pratique donnant des résultats comparables.

Cette méthode, connue sous le nom de méthode de

HOWE, a été employée par GOVAERTS [32], puis par ACHARD [1] et ses collaborateurs qui ont montré que les chiffres obtenus étaient presque identiques aux chiffres donnés par les méthodes pondérales précises. Enfin elle nécessite une très petite quantité de sérum et, par là, est applicable aux déterminations cliniques.

Pouvant être effectuée dans un temps relativement court, ne nécessitant pas un appareillage spécial, exacte, cette méthode devrait être employée par tous les chercheurs s'occupant de la détermination des protéines sériques. Les chiffres obtenus par des auteurs différents seraient alors entièrement comparables, quelque idée que l'on ait sur la structure des molécules protidiques ainsi fractionnées.

C'est à la méthode de HOWE que nous nous sommes arrêté lorsque M. le Professeur COURMONT nous confia ce travail.

DOSAGE FRACTIONNÉ DES PROTÉINES SÉRIQUES PAR AZOTOMÉTRIE.

Cette méthode consiste à effectuer trois dosages d'azote :

Un dosage de l'azote total du sérum ;

Un dosage de l'azote après séparation des globulines ;

Un dosage de l'azote non protéique.

L'essentiel de cette méthode est dans le dosage de l'azote et la précipitation des globulines selon la méthode de HOWE.

Nous insisterons particulièrement sur ces deux points:

DOSAGE DE L'AZOTE.

Nous avons employé un microdosage par destruction sulfurique des substances organiques selon la technique de KJELDAHL. Deux problèmes successifs se posent : il faut tout d'abord assurer la transformation de l'azote organique en ammoniacque, puis doser l'ammoniacque ainsi produite.

a) *Transformation de l'azote organique en ammoniacque.* — Dans la méthode de KJELDAHL, les substances organiques par chauffage prolongé avec de l'acide sulfurique, subissent des altérations chimiques profondes dont le terme final est la destruction totale. Le carbone et l'hydrogène sont brûlés en anhydride carbonique et en eau sous l'action oxydante de l'acide sulfurique, lequel se trouve de ce fait partiellement réduit en anhydride sulfureux. Le point essentiel est qu'au cours de cette oxydation, la totalité de l'azote organique soit transformée en ammoniacque et qu'on assiste à aucune production soit des composés oxygénés de l'azote, soit d'azote libre provenant d'une oxydation de l'ammoniacque préalablement formée.

Par adjonction à l'acide sulfurique de substances oxydantes, on hâte considérablement le processus de destruction. Cet emploi doit être pros crit comme pouvant occasionner d'importantes pertes en ammoniacque, généralement dues à un dégagement d'azote gazeux.

Certains sels métalliques catalysent énergiquement le processus de destruction sulfurique, les sels cuivriques et mercuriques sont les plus actifs. Le sulfate de potasse soluble à chaud dans l'acide concentré, dont il élève le

point d'ébullition, favorise aussi la destruction sulfurique.

En ce qui concerne l'azote des protéines, SÖRENSEN, PREGL, etc., employaient des sels mercuriels ; FLEURY et LEVALTIER [27] ont noté sur l'azote de la caséine des déficits de 4 à 5 % après utilisation d'une telle catalyse. Seule la méthode à l'acide phosphorique et au sulfate de potasse a conduit ces auteurs à des chiffres exacts.

Il est certain que, d'une part, la durée et l'intensité de la chauffe, d'autre part, les proportions dans lesquelles sont mélangés les divers réactifs (acide sulfurique et catalyseurs) influent largement sur le rendement final en ammoniac.

Nous n'insisterons pas davantage sur ces différents points qui sont traités en détail dans la conférence de BOIVIN [13], dont nous citerons cette phrase : « On ne possède pas de technique d'application absolument générale pour le microdosage de l'azote par destruction sulfurique, la valeur d'une technique doit être établie par des expériences portant sur des mélanges du même ordre que ceux qu'on doit analyser, les dosages étant pratiqués parallèlement par micro KJELDAHL et par micro DUMAS ».

En ce qui nous concerne, nous avons employé le mélange sulfate de cuivre anhydre, sulfate de potasse, dans les proportions suivantes :

Sulfate de cuivre anhydre....	0,025
Sulfate de potasse.....	0,50
Acide sulfurique 66°B.....	1 cc.

Ce mélange minéralisateur nous a donné entière satisfaction. En 12 à 15 minutes, la décoloration est achevée. On chauffe encore durant 5 minutes pour assurer la transformation intégrale en ammoniacque.

Nous avons essayé le mélange minéralisateur de Boivin [13] :

Sulfate de potasse.....	0 gr. 10
Sulfate de cuivre anhydre..	0 gr. 10
Oxyde mercurique	0 gr. 10

que l'on mélange avec la substance à minéraliser, puis on additionne d'un centimètre cube d'acide sulfurique. La minéralisation est plus rapide que dans le cas d'un minéralisateur sans sel de mercure. Pour alcaliniser ensuite et rendre la distillation de l'ammoniacque possible, on emploie, suivant les indications de Boivin, le mélange suivant :

Soude 36° Baumé.....	200 cc.
Solution hyposulfite de soude 20 %.	100 cc.

L'hyposulfite de soude est destiné à décomposer les complexes ammonio-mercuriels qui se produisent lorsqu'on utilise le mercure comme catalyseur, au cours de la destruction sulfurique. Ces complexes ammonio-mercuriels ne dégagent en effet que très lentement leur ammoniacque sous l'action combinée de la chaleur et du milieu alcalin. Sous l'influence de l'hyposulfite, il se forme du sulfure de mercure qui précipite et rien ne s'oppose plus alors au dégagement rapide et quantitatif de l'ammoniacque. Voici les résultats que nous avons obtenu

comparativement avec le mélange acide sulfurique, sulfate de potasse, sulfate de cuivre anhydre :

	Mélange : Sulfate de cuivre et de potasse	Mélange : Sulfate de cuivre, de potasse oxyde mercurique
I....	10,5	11,2
II....	9,7	10,1
III....	10,8	10,9
IV....	11,4	11,9
V....	10,8	11,7
VI....	9,9	11,4

b) *Dosage de l'ammoniaque produite.* — L'azote organique se transforme en ammoniaque qui reste fixée en sulfate d'ammoniaque au sein de l'acide sulfurique. Lorsque l'attaque est terminée et après complet refroidissement de l'acide, on reprend le contenu du ballon par un peu d'eau. On aboutit ainsi à une solution très acide renfermant une petite quantité d'ammoniaque qu'il s'agit de doser. Diverses techniques ont été proposées dans ce but. On peut en faire trois grands groupes caractérisés chacun par la propriété analytique de l'ammoniaque à laquelle il est fait appel :

- 1° L'ammoniaque colore le réactif de NESSLER ;
- 2° L'ammoniaque réagit sur l'hypobromite de soude ;
- 3° L'ammoniaque est une base volatile.

Les deux premières méthodes sont trop peu précises pour être appliquées à l'échelle microanalytique. C'est à la troisième que nous nous sommes adressé.

On distille la solution ammoniacale après l'avoir nettement alcalinisée par une base fixée, telle que la soude. Le distillat qui renferme l'ammoniaque est reçu dans

une solution acide titrée dant l'abaissement du titre fait connaître la quantité d'ammoniaque fixée.

Tout revient à doser l'excès d'acide non saturé par l'ammoniaque. Ce dosage se fait par acidimétrie, grâce à une liqueur alcaline titrée, en opérant en présence d'un indicateur convenable, le rouge de méthyle, et à l'ébullition pour éviter toute action perturbatrice des carbonates qui souillent toujours plus ou moins les liqueurs alcalines titrées.

C'est le mode opératoire recommandé par PREGL. Nous avons utilisé des liqueurs d'acide chlorhydrique et de soude N/70 colorées par addition de rouge de méthyle. Notre liqueur alcaline était versée à l'aide d'une burette à fond bleu graduée au 1/20^e de centimètre cube, burette montée en cycle fermé, ce qui évite tout contact avec l'air de la liqueur titrée alcaline.

Comme on opère sur des masses d'ammoniaque très faibles, il est capital qu'aucune alcalinité étrangère ne vienne souiller la liqueur acide titrée dans laquelle on reçoit le distillat. Il faut aussi que l'ammoniaque libérée soit totalement entraînée.

Toutes ces conditions sont réalisées au maximum par l'emploi de l'appareil de PARNAS et WAGNER, en verre Pyrex.

L'ammoniaque est entraînée dans un courant de vapeur d'eau et le ballon distillatoire peut être lavé automatiquement sans aucun démontage. Cet appareil permet ainsi de faire des centaines de distillations successives sans qu'on ait à enlever un seul raccord en caoutchouc. Il se prêtait donc remarquablement bien au travail en série que nous avons entrepris.

Nous ne décrivons pas en détail l'appareil de PARNAS et WAGNER. Cette description est faite dans les livres classiques : celui de PREGL, sur la microanalyse ; l'ouvrage de chimie biologique de DERRIEN et FONTÈS, etc... Il est à l'heure actuelle un appareil de laboratoire courant et indispensable, c'est encore un intérêt de la méthode de dosage des protéines séparées, que nous employons, d'y avoir recours.

PRÉCIPITATION DES GLOBULINES.

Nous avons suivi rigoureusement la technique de HOWE. On prépare une solution aqueuse de sulfate de soude pur contenant par litre 222 grammes de sel anhydre. Nous avons vérifié le sulfate de soude employé en évaporant un volume connu de cette solution et calcinant, on doit trouver 22,2 % de résidu sec. Cette solution est préparée et ajustée à la température de 37°, puis conservée en flacons bouchés à la même température.

On mesure 15 centimètres cubes de cette solution, on ajoute 0 cc. 5 de sérum, il se produit aussitôt une précipitation abondante. Nous avons effectué cette opération dans un vase stérile, ce qui évite l'addition d'un cristal de thymol. On place aussitôt ces vases à précipitation bouchés, à l'étuve où on les laisse au moins trois heures. Ce temps est nécessaire pour une précipitation complète des globulines, mais il peut être largement dépassé sans inconvénient, comme nous l'avons maintes fois vérifié. Les globulines sont alors rassemblées en gros amas floconneux, à la surface d'un liquide parfaitement clair. Si les sérums analysés sont fortement chyleux, on peut en

aspirant avec précaution à l'aide d'une pipette recueillir directement 5 centimètres cubes de liquide clair. En dehors de cette circonstance, il est plus pratique de recourir à la filtration, de préférence sur un papier peu serré, nous avons eu recours au DURIEUX 122. Pour éviter la concentration de la solution par évaporation, cette filtration est faite à l'étuve en recouvrant l'entonnoir d'une plaque de verre. En général, le liquide filtre limpide dès la première filtration, sinon on doit repasser le liquide jusqu'à limpidité parfaite.

C'est sur 5 centimètres cubes de ce filtrat qui contient toute la sérumalbumine que l'on opère le dosage de l'azote

La durée du chauffage est identique à celle du premier dosage d'azote total, mais l'intensité de celui-ci doit être surveillée, car on ne doit pas oublier que la présence du sulfate de soude élève la température d'ébullition du mélange ; ébullition qu'on ne doit pas chercher à maintenir trop longtemps, sous peine de risquer des pertes en azote (BOIVIN).

DOSAGE DE L'AZOTE NON PROTÉIQUE.

Le désalbuminant employé est l'acide trichloracétique. Selon GUILLAUMIN, nous avons dilué le sérum avant l'action du déféquant.

La défécation au $1/2$ apporte des erreurs par excès, puisqu'on néglige généralement dans les calculs de tenir compte du volume du précipité.

L'azote non protéique obtenu n'est pas tout à fait iden-

tique à celui qui résulte de la défécation du sérum par son volume d'acide trichloracétique au 1/5 (CRISTOL [18]).

Les proportions adoptées sont : sérum 1 volume (le plus souvent 2 centimètres cubes), eau 3 volumes, solution d'acide au 1/5, 1 volume. Après agitation on peut recueillir le déféquat par filtration, essorage ou centrifugation. On a alors un liquide absolument limpide. Ces proportions faisant porter le dosage de l'azote non protidique sur un filtrat correspondant au moins à 1 centimètre cube de sérum, sont préférables à celles de HOWE, qui emploie 0 cc. 5 de sérum et même moins.

La minéralisation est faite après réduction du volume de 5 centimètres cubes. Pour recueillir l'ammoniaque on ne met que 5 centimètres cubes de HCl. N/70 au lieu de 10 centimètres cubes.

CHOIX DES COEFFICIENTS.

HOWE exprime ses résultats en azote. HENLEY [41] adopte 6,31 pour les globulines. PIETTRE et VILA [69] trouvent pour les globulines précipitées par leur procédé des teneurs en azote correspondant au coefficient moyen de 6,95. C'est celui que nous avons adopté.

Pour la sérine, la concordance des coefficients est meilleure. Le dictionnaire de RICHET, à l'article Albumine, donne 6,50 ; les résultats de PIETTRE et VILA [69] conduisent de 6,58 à 6,62. BERRY et VIVARIO [10] trouvent de 6,50 à 6,65. Après GUILLAUMAIN [38 bis], ACHARD et GUGAUT [1], etc., nous avons choisi 6,55.

RÉSUMÉ SCHÉMATIQUE DE LA MÉTHODE ET CALCULS.

Précautions à prendre. — Pour le sérum, éviter les échanges globules-plasma, les pertes de gaz carbonique et d'oxygène, le contact prolongé des globules avec le sérum, la stase, le froid et surtout l'hémolyse.

1° 1/10^e de centimètre cube de sérum (mesuré avec la pipette de CORNEC [65]), sur lequel on procède au dosage de l'azote total : minéralisation, dosage de l'ammoniaque. Soit a , le nombre de centimètres cubes de NaOH N/70 mis pour arriver à la coloration jaune du rouge de méthyle en milieu alcalin après ébullition.

Le calcul pour 1.000 centimètres cubes de sérum sera :
 $N_T = (10 - a) \cdot 2$.

2° 1/2 centimètre cube de sérum est additionné de 15 centimètres cubes de la solution de sulfate de soude à 22,2 %, mis au moins trois heures à l'étuve à 37°. Après filtration, on prélève 5 centimètres cubes du filtrat (correspondant à 0 cc. 16 de sérum), qui dans un matras sont réduits. On procède au dosage de l'azote : minéralisation (avec précautions), dosage de l'ammoniaque.

Soit a' le nombre de centimètres cubes de NaOH N/70.

Le calcul pour 1.000 centimètres cubes de sérum sera :

$$N_F = (10 - a') \cdot 1,25 \qquad (1,25 = 6,25 \times 0,2).$$

3° 2 centimètres cubes de sérum ou moins sont additionnés de 6 centimètres cubes d'eau distillée, puis de 2 centimètres cubes d'acide trichloracétique au 1/5. On prélève 5 centimètres cubes du filtrat (qui correspondent à 1 centimètre cube de sérum), réduction du volume. On procède au dosage de l'azote : minéralisation, dosage de

l'ammoniaque. Soit a'' le nombre de centimètres cubes de NaOH N/70. Le calcul pour 1.000 centimètres cubes de sérum sera : $N_t = (10 - a'') \cdot 0,2$.

On a donc tous les éléments :

$$N \text{ total protéique} = N_T - N_t.$$

$$N \text{ de sérine} = N_F - N_t.$$

$$N \text{ de globulines} = N_T - N_F.$$

d'où :

$$\text{Teneur en globulines du sérum} : = N \text{ globulines} \times 6,95.$$

$$\text{— en sérine du sérum} : = N \text{ sérine} \times 6,55.$$

$$\text{— en protéines du sérum} : = \text{Sérine} + \text{Globulines}.$$

CHAPITRE II

ÉTUDE PHYSIOPATHOLOGIQUE DES PROTÉINES DU SÉRUM

A. — LE TAUX DES PROTÉINES DU SÉRUM

Avant d'envisager l'origine et le rôle des protéines du sérum, nous devons connaître leur taux dans les conditions normales.

Comme nous l'avons vu, les procédés de dosage sont différents et les chiffres donnés par les auteurs ne sont pas facilement comparables, c'est pourquoi nous avons procédé, chez l'homme normal, à des dosages de protéines totales et séparées, de façon à avoir un moyen de comparaison avec les chiffres donnés par les auteurs.

Une première question se pose : *Y a-t-il un taux d'albumines normal pour le sérum humain ?*

HAMMARSTEN indique 76 grammes ‰. GIRARD [133], de 78 à 82 grammes. SALVESEN [87] donne comme chiffres normaux chez l'homme, 70 ‰, avec variations de 63,4 à 79,4 ; chez un même individu le rapport S/G varie de 1,26 à 2. NISTSCHKE [151] donne 70 ‰. BRUNETTI et ELEK [119] cherchent les variations dans le sang veineux

et artériel, le sang veineux a un taux de 1,59 ‰ plus grand que le sang artériel.

Pour LAMBLING, il y a 75 ‰ de protéines totales et 59 à 60 % de sérine.

Pour GLEY, 76 ‰ de protéines totales et 59 à 60 % de sérine.

Pour TEISSIER, MOREL et CADE [167], de 70 à 80 ; WIDAL, BÉNARD et VAUCHER, de 78 à 80. ACHARD et ses collaborateurs, qui emploient pour leurs déterminations la méthode azotométrique avec la technique de HOWE, donnent comme chiffres moyens de 75 à 82 %. Nous-même avons trouvé de 73 à 81. Pour les protéines séparées, le taux moyen de la sérine est pour ACHARD de 40 à 55, des globulines de 30 à 37. Nos chiffres pour la sérine vont de 42 à 52, pour les globulines de 29 à 34.

Le quotient albumineux, c'est-à-dire le rapport de la sérine aux globulines, est pour ACHARD de 1,2 à 1,8, pour nous de 1,3 à 1,8.

TAUX DANS LES DIVERSES ESPÈCES ANIMALES.

NOLF [153], dans une étude chez les invertébrés marins constate qu'une solution de sulfate de magnésie entraîne la presque totalité des albumines chez les céphalopodes, alors que chez certains arthropodes, la plus grande partie reste dissoute dans le plasma. INAGAKI [140], sur les lapins normaux, trouve le rapport G/S variable, minimum à 0,27, maximum à 0,56, moyenne : 0,42, donc des variations du simple au double.

PIETTRE et VILA [156], sur les chevaux, trouvent une proportion de globulines plus élevée que de sérine. DAM-

BOVICEANU [20] donne comme chiffres moyens du sérum normal de cheval : protéines totales : 74,1, sérine : 26,2, globulines 47. MATHEWS [60] donne les chiffres chez le chien normal.

VARIATION DES PROTÉINES A L'ÉTAT PHYSIOLOGIQUE.

Chez un même individu, des déterminations effectuées à diverses reprises, montrent que les protéines totales, de même que le rapport S/G varie, mais en se maintenant dans les limites normales.

1° *En fonction de l'âge.* — Le jeune a en général un chiffre total de protéines et une proportion de globulines plus faible que l'adulte. Mais le rapport S/G est le même. L'ingestion de colostrum et de sérum cause une augmentation nette des globulines chez le nouveau-né.

PÉTERSEN LÉVINSON [155], dans le sang du fœtus trouve moins de protéines totales que dans le sang maternel. ZANGMEISTER et MEISSL [172], par des recherches comparatives sur le sang maternel et fœtal, trouvent que le sérum de la mère contient plus d'albumines, le volume du plasma est plus considérable, mais il n'y a pas de différence du point de congélation, le sang de la mère et celui du fœtus sont dans les mêmes conditions au point de vue des phénomènes osmotiques.

ORCUTT et HOWE [154], sur le sang de veau, ne trouvent pas de globulines à la naissance, elles apparaissent seulement lorsque l'animal tette.

REISS constate chez le nourrisson un taux d'albumine inférieur à 60 grammes ‰ jusqu'au sixième ou dixième

mois, puis la concentration augmente ; à un an, on obtient les mêmes chiffres que chez l'adulte.

Paul HOWE [138], dans les six premières semaines, estime que l'alimentation est capable d'influencer la teneur du sérum en protéines ; vers dix-huit à vingt-deux mois, la teneur en globulines devient définitive et caractéristique de l'individu.

WELLS [98], étudiant des sangs de lapins âgés de 21 à 140 jours, constate une progression du taux des albumines totales, selon lui le rapport globulines/sérine est variable selon l'individu, mais sans rapport avec l'âge.

2° *Variations de l'eau.* — Dans un groupe très important de faits, les variations des albumines du sérum sont liées, non à un gain ou à une perte réelle en albumines, mais à des variations de la teneur en eau du sang ; elles ne sont donc que relatives. Si la masse de l'eau augmente (dilution ouhydrémie), le taux relatif des albumines diminue ; si la masse diminue par concentration sanguine, le taux relatif des albumines augmente.

On peut, avec ACHARD [102], reconnaître, au point de vue physiologique, deux origines possibles aux variations de l'eau du sang ; modifications de l'entrée et de la sortie de l'eau dans l'organisme et variation par déplacement d'eau, soit par des influences mécaniques (stase, pesanteur, compression des veines), soit par des modifications de la tension osmotique (ingestion de solutions salines et sucrées, injections intraveineuses ou sous-cutanées de solutions salines).

Les variations observées en pareil cas sont très passagères. En effet, un mécanisme régulateur (ACHARD,

LOEPER [101]) tend à maintenir fixe la masse d'eau qui circule dans les vaisseaux en proportionnant les entrées aux sorties ; il consiste en des échanges continuels entre l'eau de la circulation sanguine et l'eau de réserve épanchée dans les interstices des cellules, les fentes des tissus, les espaces séparant les organes et les cavités séreuses (eau lacunaire).

Ces variations se retrouvent aussi bien chez l'individu normal que chez le malade hydropique, mais chez celui-ci la répartition des liquides entre les deux circulations vasculaire et interstitielle se trouve singulièrement modifiée (ACHARD). Par suite, les phénomènes observés, tout en restant de même ordre, sont plus intenses et plus durables.

3° *En fonction de l'alimentation.* — a) *Digestion.* — L'alimentation a peu d'influence sur la teneur en protéines du sérum. Ce sont surtout les variations de l'eau qui provoquent une variation de la concentration des protéines. Après un repas (REISS-VAUCHER), on observe une augmentation momentanée ; l'influence de sa richesse en albumine est insignifiante. CERVELLO trouve une augmentation parallèle de la sérine et de la globuline.

b) *Jeûne.* — Pour CERVELLO [120], la quantité d'albumine augmente d'abord, puis diminue au-dessous de la normale si le jeûne se prolonge. Pendant la première période, la quantité relative de la sérine augmente, celle des globulines diminue. Le rapport est inversé à la dernière période. LEWINSKI fait expérimentalement les mêmes constatations. L'augmentation de l'albumine totale observée au début du jeûne serait due à la restitution des

albumines retenues par les tissus, les besoins de l'organisme étant supérieurs à ses recettes.

4° *Influence de la saignée.* — Toute perte de sang abaisse la teneur du sang en albumine, mais cette hypoalbuminose est transitoire, il faut en considérer les variations :

a) Au cours de la saignée ;

b) Après la saignée.

a) L'hypoalbuminose est constante, tous les auteurs l'ont trouvée. Elle est en moyenne de 3 à 4 grammes pour une saignée de 4 à 500 grammes ; elle est indépendante de la durée de la saignée et de l'affection dont le sujet peut être atteint.

b) L'hypoalbuminose de la saignée étant transitoire, on a cherché à préciser le moment où elle était maxima, quand et comment elle disparaissait. INAGAKI [140], chez le lapin, distingue deux périodes : une première période cinq heures après la saignée, la sérine diminue moins que la globuline, G/S diminue ; une deuxième période, un jour ou deux après la saignée, la sérine diminue, mais la globuline tend à augmenter, G/S augmente. MORAWITZ [64], après saignée compensée par du liquide de LOCKE chez des chiens, constate qu'en vingt heures, les 4/5 de la richesse primitive en protéines ont été récupérés, la sérine augmente rapidement comme si, dit l'auteur, il y avait une réserve disponible dans les tissus. L'augmentation de la globuline est plus tardive et plus lente au début, mais atteint le taux normal plus vite que la sérine.

CERVELLO [120], sur la tortue marine et sur le chien,

retrouve une récupération rapide d'albumine par le sérum, mais tantôt la globuline, tantôt la sérine prédomine, il en conclut que ces deux albumines ont une fonction anabolique équivalente.

Plus récemment, ZUNZ et GOVAERTS [174], provoquant chez 47 chiens des saignées copieuses en vue de provoquer le collapsus circulatoire post-hémorragique, ont constaté :

a) Que la teneur du sérum en protéines diminue relativement vite pendant la saignée et peu après celle-ci, puis de plus en plus lentement, la diminution maxima observée par eux fut de 14 grammes en moyenne ;

b) Qu'il n'y a pas de relation évidente entre le degré de cette diminution et l'importance de la saignée ;

c) Que le processus d'augmentation secondaire de la concentration du sérum en albumine débute le plus souvent chez le chien après la deuxième heure, rarement plus tôt.

5° *Dans la grossesse.* — Les protéines totales augmentent, surtout en globulines. Cependant CHEVALLIER et GAUCHERAND [121], faisant les déterminations sur un grand nombre de cas par réfractométrie, trouvent des protéines diminuées et une viscosité élevée. La diminution des protéines est un reflet de l'augmentation de la masse du sang dans la gestation. Quant à la viscosité, puisqu'elle ne correspond pas à une augmentation des albumines, elle est le reflet d'un gonflement des molécules protéiques du sérum, en relation avec un équilibre de DONNAN. Ce gonflement des protéines sériques serait caractéristique de l'état de gestation. ACHARD, BARIÉTY

et CODOUNIS [105], étudiant récemment l'influence de l'accouchement sur l'équilibre protéique du sérum, constatent qu'à l'accouchement, le taux des protéines est légèrement abaissé ; l'hydrémie gravidique explique ce fait. La sérine est légèrement diminuée. L'accouchement ne modifie pas dans un sens univoque l'équilibre protéique ni le coefficient sérine/globuline.

B. — ETUDE PHYSIOLOGIQUE

I. — Origine des protéines du plasma.

a. — THÉORIES ANCIENNES.

Historique. — Les matières albuminoïdes de l'organisme proviennent des substances de même nature que contiennent les aliments d'origine végétale ou animale.

La quantité d'albumine fournie par la ration alimentaire d'un homme adulte dépasse celle dont les tissus ont besoin, car la réparation des protoplasmas cellulaires est normalement peu importante.

VOIT, à ce propos, distingue deux sortes d'albumines : la quantité en excès qui reste dans le sang ou albumine circulante, par opposition à l'albumine des organes ou albumine fixée. Dans le jeûne, la quantité d'albumine dépend de la quantité d'albumine circulante en rapport avec la richesse en azote de l'alimentation précédente ; une fois ce surplus d'albumine consommé, l'organisme ayant recours aux protéines des tissus, réduit sa consommation et la désassimilation azotée tombe à un niveau qui reste longtemps constant.

Cette distinction en albumine circulante et fixée a été fortement contestée. En réalité, la reconstitution protéique indispensable à la réparation des tissus n'a lieu que pour la quantité de protéines nécessaires.

Par les sucs digestifs, les albuminoïdes sont décomposées avant d'être absorbées. D'un côté de la paroi intestinale, se trouvent, outre quelque peu d'albumines intactes, des albumines, des peptones, des polypeptides, des acides aminés : un mélange complexe de débris à poids moléculaire varié, et de l'autre côté, les albuminoïdes de la lymphe et du sang, puis des tissus.

Avec quels débris digestifs les édifices protéiques du sang et des tissus sont-ils reconstruits ? Où le sont-ils ?

a) Dans les conditions normales les matières albuminoïdes ne traversent pas la muqueuse intestinale ; les albumines et les peptones sont absorbables, mais en fait au cours de la digestion, on n'en trouve pas dans le sang. On admettait autrefois que ces substances étaient arrêtées par l'épithélium intestinal et là, transformées en albumine et globulines du plasma sanguin. La découverte de l'érepsine a modifié cette manière de voir. Par action de ce ferment, la désintégration des matières protéiques se poursuit dans la muqueuse au delà du stade propeptone-peptone et aboutit à la formation des acides aminés. C'est à partir des produits les plus avancés de la protéolyse que se fait la reconstruction des protéiques.

Le premier, LÖEWI (1902) a soumis du tissu pancréatique à l'auto-digestion jusqu'à disparition de la réaction du biuret, puis il a ajouté aux produits de cette hydro-

lyse totale des tissus, des quantités convenables de glucides et de graisses et il a nourri avec ce mélange des chiens sur lesquels l'équilibre azoté avait été préalablement réalisé. Ces animaux trouvèrent dans les produits azotés abiurétiques qui leur furent ainsi donnés, de quoi faire la synthèse des albuminoïdes nécessaires à leur organisme. Les recherches d'ABDERHALDEN ont développé cette donnée : dans le pancréas auto-digéré de LOEWI, il y avait encore des polypeptides. ABDERHALDEN a réussi l'expérience avec un mélange d'acides aminés purs.

On comprend dès lors que la composition des protéines ingérées n'ait aucune influence sur celle des protéines du sérum. Avec les produits de l'hydrolyse digestive il y a reconstruction complète des protéines du sérum. Mais ce n'est là qu'une hypothèse, il est certain que pour assurer au sérum une teneur constante en sérumalbumine et sérumglobulines, l'organisme dispose d'autres sources que celles des protéines digestives. MORAWITZ a réalisé l'expérience suivante :

Si l'on injecte dans la jugulaire de petits chiens, des globules rouges empruntés à de grands chiens et lavés à l'eau salée, puis mis en suspension dans du sérum de LOCKE, on parvient, en faisant en même temps des saignées par la carotide, à remplacer la majeure partie du plasma par de l'eau salée et à faire tomber la teneur du plasma en protéines de 6 % environ, à moins de 2 %. Mais déjà après un ou deux jours, la teneur primitive en protéines est rétablie, même si l'animal est maintenu à jeûn. On ignore à quelles sources l'organisme emprunte les matériaux d'une régénération si rapide.

Il n'en reste pas moins que les acides aminés sont une source possible de la formation des protéines sériques.

b) Où se fait la reconstruction des protéines spécifiques ? Les acides aminés ont été décelés et même dosés dans le sang à l'état libre, aussi bien dans le sang post-hépatique que dans celui de la veine porte, et on a vu la teneur du sang en ces composés augmenter après un repas de viande. ABEL, grâce à la méthode de *vivi-diffusion*, a même réussi à extraire ces acides aminés trouvés dans le sang, en particulier de l'alanine. Les quantités d'acides aminés trouvées dans le sang ont été très faibles, car ces corps sont rapidement extraits du sang par les tissus. De nombreux auteurs ont confirmé la présence d'azote aminé dans tous les tissus.

Il est probable que la raison de la constance du milieu sanguin en aminoacides et de l'équilibre entre le sang et les tissus, au point de vue de leur teneur respective en ces composés, se trouve dans ce fait que les tissus ont la propriété de retirer du sang les acides aminés. Cette propriété est particulièrement développée dans le foie, qui réglerait la teneur du sang en acides aminés suivant les besoins des tissus, laissant parvenir aux divers organes ceux qui leur sont nécessaires et démolissant par désamination l'excès de ces corps.

Le sang se comporte comme les autres tissus. Ses protéines sont spécifiques et ne dépendent pas directement de l'absorption digestive. Quelle que soit l'alimentation, la composition des albumines sériques est constante, comme le prouve l'expérience d'ABDERHALDEN et SAMUELY : Après avoir abondamment saigné un cheval (6 litres), on le fait jeûner pendant huit jours et on le

saigne de nouveau. On le nourrit alors avec de la gliadine de froment, qui contient 36,5 % d'acide glutamique, tandis que la sérumbumine du cheval n'en contient que 7,7 % et la sérumboglobuline 8,5 %. On constate que durant cette alimentation spéciale, la teneur des albuminoïdes du sang en acide glutamique ne change pas.

Il semble bien, d'autre part, que c'est le sang lui-même qui maintient la spécificité de ses protides, comme peuvent le faire les autres tissus : trois chiens à fistule d'Еск, chez lesquels par conséquent le foie ne peut intervenir, sont nourris, l'un avec de la viande, l'autre avec de l'ovalbumine, le troisième avec de la gliadine, c'est-à-dire avec des aliments contenant respectivement 10,5, 9 et 36,5 % d'acide glutamique ; or, dans le plasma de ces trois animaux, les protéines ont présenté la même teneur en acide glutamique, leur composition n'avait pas subi la moindre modification. Le sang maintient par lui-même son taux en protéines et leur spécificité, mais on tend actuellement à reconnaître à ces protéines une origine cellulaire.

β. — THÉORIES ACTUELLES.

Pour l'étude de l'origine des protéines du sérum, il faut envisager deux hypothèses : ces protéines dérivent les unes des autres, soit des plus complexes, soit des plus simples (albumines) où les diverses fractions sont produites individuellement par les cellules.

a) Pour MOLL [63], les globulines proviennent des albumines. La plupart des faits physiologiques, surtout la facilité de dénaturation par les manipulations plaident contre cette conclusion. HERZFELD et KLINGER [42] ont

émis l'hypothèse que les cellules se désintégrant donnent le complexe à grosse molécule qu'est le fibrinogène qui amène par dislocation successive aux albumines. Il existe peu de confirmations expérimentales de cette hypothèse et il semble bien que l'on doive admettre pour le fibrinogène une origine différente des autres protéines plasmatiques. Les travaux les plus récents semblent indiquer comme lieu de formation du fibrinogène le foie, avec une réserve dans le tube digestif.

Pour REYMAN [158], c'est la globuline des globules rouges qui donnerait une partie au moins des protéines sériques, surtout les globulines. Cet auteur admet aussi l'hypothèse de HERZFELD. Une preuve donnée est que l'hémoglobine du cheval est précipitée par sulfate d'ammonium à demi-saturation. Mais les diverses hémoglobines sont à la limite des albumines et des globulines et varient avec les espèces. Dans ce cas du reste, on devrait trouver des variations de la composition des protéines du plasma, avec la formation ou la destruction des globules rouges.

b) Divers faits expérimentaux observés en physiologie ou en pathologie, tendent au contraire à faire admettre que les diverses fractions protéiques du sérum ont une origine distincte ou tout au moins indépendante. Dans les affections du lapin et à la suite des injections de protéines, les globulines augmentent, puis diminuent ; enfin les albumines augmentent (BERGER [111]).

Les variations du taux des protéines dans les néphrites (LINDER-LUNDSGAARD et VAN SLYKE [146]) ne sont pas le résultat d'un simple gain ou d'une perte d'eau. Aussi a-t-on admis que les protéines étaient formées par les cel-

lules comme les autres constituants du sang, un plus grand taux d'une fraction dans la cellule augmentant le taux de cette fraction dans le sang. On a cherché alors les rapports entre les protéines tissulaires et celles du sang, mais les méthodes de détermination des protéines tissulaires sont trop incertaines pour que des conclusions puissent être formulées. Il semble que le foie (COMPTON [123]) et le corps thyroïde (LOEPER) jouent un rôle important.

Le métabolisme des protéines sériques est inconnu.

Le système vasculo-sanguin se développe embryologiquement aux dépens des cellules mésodermiques, les angioblastes qui se réunissent en îlots de WOLF et de PANDER, puis se différencient en parois endothéliales des vaisseaux et globules (faits confirmés par les études récentes de M^{lle} F. SABIN [162] sur l'embryon de poulet).

Ainsi, le plasma originel serait différent dans son origine des liquides tissulaires. Chez l'adulte, il n'en est probablement pas ainsi, le tissu endothélial du foie jouerait ce rôle.

Chez l'animal jeune (HOWE), le taux des protéines est bas, certaines fractions manquent et le rapport des fractions est différent. Nous ne savons pas comment se fait le passage du jeune à l'adulte.

L'origine et le lieu de formation des protéines du sérum nous sont pratiquement inconnus. Aucune des théories émises n'est satisfaisante, elles ne sont que des hypothèses.

Existe-t-il un mécanisme régulateur du taux des protéines dans le sang ?

Chez l'homme à l'état physiologique, les albumines du sang restent à peu près fixes, malgré un très grand

nombre de causes de variations. Cette fixité du sérum en albumine suppose un mécanisme régulateur suivant cette loi générale mise en lumière par ACHARD et LOEPER que « tout liquide normal de l'organisme est soumis à une régulation » ; grâce à elle, celui-ci tend à maintenir ou à rétablir (suivant le cas) la teneur normale du sérum en substances protéiques.

Les rouages de ce mécanisme sont mal connus. Dans le cas d'addition de sang ou de sérum à l'organisme, on peut admettre avec LOEPER qu'il fonctionne de la façon suivante : l'eau et les substances cristalloïdes sont éliminées par les reins, les albumines sont détruites par les tissus et secondairement évacuées sous forme d'urée.

Le rôle du rein est à retenir. C'est, dit LOEPER, « le grand régulateur de la composition chimique, de l'équilibre physique et histologique du sang ».

On peut aussi, avec ACHARD, se demander s'il existe un centre nerveux régulateur de l'équilibre protéique au même titre qu'il existe des centres de la régulation hydrique ou glucosique ? Aucune constatation anatomique ne nous permet encore de l'affirmer. Néanmoins, rappelons les expériences de R. KRUGER et SCHANG-KUANG-LIN qui constatent chez le lapin une modification des protéines sanguines après lésion des mésocéphales : diminution des protéines quand la lésion porte sur la partie moyenne ou postérieure du mésocéphale, augmentation des protéines quand la lésion porte sur la partie antérieure ou supérieure du mésocéphale.

II. — Fonctions des protéines du plasma.

1° RÔLE NUTRITIF.

Nous avons vu, à propos de l'hypothèse de Vorr, le rôle nutritif que l'on attribuait autrefois à l'albumine circulante. Ce rôle n'est pas à retenir, cependant il faut signaler les travaux de CARELL sur la culture des tissus, montrant que le sérum peut être une source de nourriture indirecte pour certains tissus.

2° RÔLE DE RÉGULATION.

Des expériences de plasmaphorèse chez le chien (c'est-à-dire ablation des protéines du plasma remplacées par du liquide de LOCKE ont montré que, suffisamment poussée, cette plasmaphorèse amène la mort, ce qui ne se produit pas si, au lieu du liquide de LOCKE, on injecte du sérum même dialysé.

Une plasmaphorèse modérée chez des sujets porteurs de lésions rénales, pancréatiques ou intestinales, ne cause pas de troubles, alors que, si les lésions sont hépatiques (provoquées expérimentalement par action du chloroforme ou du phosphore), on voit apparaître des accidents.

WIMPLE et ses collaborateurs interprètent ces expériences en faisant jouer aux protéines du sérum un rôle sur l'activité cellulaire par effet protecteur sur les cellules de l'organisme.

a) *Régulation de l'hydratation.* — L'échange d'eau entre le sang et les tissus est réglée, stabilisée par le sang. D'après SCHADE, sous l'influence des changements

de réactions, les échanges d'eau entre les globules et les protéines du plasma sont antagonistes et tendent à maintenir constante la capacité du gonflement. Ce phénomène de régulation de l'hydratation de l'organisme peut se faire soit par accroissement de la concentration des protéines du plasma, soit par accroissement de leur hydratation. L'étude de la pression de gonflement du plasma a conduit SCHADE à considérer la diurèse rénale comme le résultat d'une attraction moins grande pour l'eau des colloïdes de l'organisme, surtout du plasma.

L'œdème serait le résultat d'une diminution de la pression de gonflement du plasma. Nous reviendrons sur ce point et sur l'étude de la pression osmotique du sérum ultérieurement.

b) *Régulateur de l'équilibre acido-basique.* — D'après les auteurs classiques, la régulation acido-basique est assurée par les électrolytes, surtout les bicarbonates, le rôle des protéines dans cette régulation étant négligeable.

Cependant certains auteurs admettent l'action tampon des protéines sériques. La détermination de la valeur tampon du sérum, de son ultra-filtrat et du résidu de l'ultra-filtrat montre que le pouvoir tampon du sérum dépend peu des phosphates ou d'autres sels du sérum pour la plus grande part de la fraction non diffusible ou des protéines. SAXNIÉ [164] arrive à la même conclusion par l'étude des courbes de titration du sérum après élimination du gaz carbonique.

Cependant un examen des propriétés des albumines sériques permet d'être fixé sur leur rôle tampon. Les protéines sériques ont un point isoélectrique inférieur à

pH=7, elles sont dans les limites physiologiques du pH, sous la forme acide et peuvent donner des protéinates. On peut donc considérer le système tampon formé par l'acide faible qu'est la protéine et par son sel (DELAVILLE [127]). Voyons comment ce système intervient dans le maintien de l'équilibre acide-base du sang. Désignons par B. A. le sel alcalin de la protéine et par H. A. la

H. A.

protéine, en tant qu'acide faible ——— = K. H., qui mon-
B. A.

tre qu'à un pH constant correspond un rapport constant d'acide sur le sel. Ceci signifie que les protéines ne joueront leur rôle tampon que lorsque le pH variera. Or, pour que le pH varie, il faut que le bicarbonate soit en grande partie épuisé.

3° RÔLE DANS L'IMMUNISATION.

Les faits récents tendent à considérer la fraction globuline comme porteur des anticorps, ceux-ci étant associés avec l'une ou l'autre des protéines et précipités avec elles. Malgré l'accroissement fréquent du taux des globulines après injection de toxine ou d'antigène, on n'a pu mettre en évidence une relation entre le taux des globulines et le degré d'immunisation. Nous reviendrons sur cette question dans un chapitre consacré à l'immunité.

C. — LES VARIATIONS PATHOLOGIQUES DES PROTÉINES DU SÉRUM

Nous allons passer rapidement en revue les travaux faits sur les variations des albumines du sérum dans les diverses maladies. Nous envisagerons successivement les néphrites, les maladies infectieuses aiguës, le cancer, les états de choc, les maladies de foie, le diabète, les autres affections dans un ordre quelque peu arbitraire. Nous ne mentionnerons pas ici la tuberculose, la syphilis, ni diverses cardiopathies dont nous avons plus spécialement entrepris l'étude en fonction des variations des protéines, nous en reparlerons dans les chapitres suivants.

Néphrites.

L'étude des modifications des albumines du sérum au cours des néphrites est très ancienne. L'hypo-albuminose est longuement décrite au cours du mal de BRIGHT, avec ou sans œdème, dans les mémoires de BRIGHT et de nombreux auteurs.

L'expérimentation donne des résultats intéressants et concordants. ACHARD et LOEPER [102], par la ligature du pédicule rénal chez le chien, déterminent une accumulation dans le sang de l'eau et des molécules dissoutes, et, par suite de la dilution sanguine, un abaissement relatif du taux des albumines sériques.

L'hypo-albuminose est également la règle dans l'anurie provoquée chez les animaux dans l'insuffisance rénale causée par néphrectomie expérimentale, par injections répétées de nitrate d'urane. L'augmentation de la

masse du sang commence dès le début des lésions rénales, elle a un caractère progressif et atteint son maximum immédiatement avant la mort. Inversement le taux de l'albumine commence à s'élever avec la cessation de l'anurie. L'abaissement de l'albumine porte surtout sur la sérine.

Envisageons successivement les variations des albumines totales, puis des taux de la sérine et de la globuline.

1° *Protéines totales.* — a) Dans les néphrites avec œdèmes, à part JAVAL, tous les auteurs signalent l'hydrémic et l'hypo-albuminose du sérum. La diminution de l'albumine peut atteindre des taux très bas. On la voit descendre à 65, 60 grammes et même beaucoup moins, 40 et 30 grammes par litre.

On peut donc admettre la loi établie par CHIRAY : tout œdème d'origine rénale détermine constamment une hypo-albuminose du sérum, c'est-à-dire une dilution du sang. Cette dilution s'exagère à mesure que croît l'œdème et peut atteindre un degré extraordinaire aux approches de la mort. Elle diminue, au contraire, lorsque l'œdème décroît.

Dans la néphrose lipoïdique, qui au point de vue chimique se caractérise par l'absence d'azotémie et une teneur en lipoides, spécialement en cholestérol, particulièrement élevée, on trouve toujours une hypo-albuminose notoire. Ceci mérite une attention particulière en raison du rôle important qu'on attribue au déséquilibre des protéines dans l'interprétation des phénomènes cliniques observés dans cette affection. ACHARD note les

résultats suivants : 49, 40, 44, 47, 45 grammes de protéines totales chez différents malades atteints de néphrose lipoïdique.

Dans deux cas de cette maladie, que nous avons étudiés, nous notons 38 grammes pour une teneur en cholestérol du sérum de 8 gr. 50 et 67 grammes pour une cholestérolémie de 6 gr. 75. C'est dans cette affection que l'on trouve les protéines totales les plus basses.

b) Dans les néphrites sans œdème, TEISSIER, MOREL et CADE [167] concluent à la constance de l'hypo-albuminose dans les néphrites de différentes formes. L'hyperazotémie s'accompagnerait d'hypo-albuminose d'après ROWE. d'hyperalbuminose légère d'après d'autres auteurs. TUFFIER et MAUTÉ trouvent l'hypo-albuminose dans les affections chirurgicales bilatérales des reins. Selon VAUCHER [109] l'azotémie n'influe en rien sur le taux des albumines.

2° *Sérine et globulines.* — Nous avons vu que dans la néphrite expérimentale par le nitrate d'urane, DE GANDRO a constaté l'augmentation relative de la sérine. GAY fait la même constatation dans les néphrites interstitielles. EPSTEIN trouve, dans les néphrites parenchymateuses, le taux des globulines parfois très augmenté. Nous rapportons la théorie d'EPSTEIN basée sur ce fait: il essaye d'isoler, dans le cas où cette augmentation des globulines coexiste avec l'hypercholestérolémie, un groupe de néphroses par trouble constitutionnel de nature métabolique ou endocrinienne, les manifestations rénales représentant un trouble secondaire et d'importance accessoire. L'œdème, dans ce cas, relèverait de la diminution de la

pression osmotique due à la déperdition continue des protéines et qui favoriserait la rétention de liquide dans les tissus. En conséquence, EPSTEIN préconise comme traitement un régime riche en albumines et pauvre en graissés !

Rowe trouve l'hyperglobulinémie dans différentes variétés de néphrites chroniques avec ou sans œdème, avec ou sans urémie. BIRCHER et MAC FARLAND font les mêmes constatations.

Dans la néphrose lipœdique, ACHARD trouve des taux de sérine allant de 11 à 24 grammes %. D'après les auteurs, la diminution des protéines porte surtout sur la sérine, cependant le chiffre le plus bas de globulines trouvé par ACHARD 19 %, est dans un cas de néphrose lipœdique. Le quotient albumineux est en général très diminué 0,37 (ACHARD). Dans les cas déjà cités, nous avons trouvé : 0,41 et 0,86.

Maladies infectieuses aiguës.

Au cours des maladies infectieuses aiguës, il se produit des variations du taux des albumines totales et des variations respectives de la sérine et de la globuline du sérum.

1° *Albumines totales.* — Les recherches d'ACHARD, TOURAINE et SAINT-GIRONS [108], la thèse de SAINT-GIRONS [163], constituent le premier travail d'ensemble sur la question. Avant eux, différents auteurs signalent les modifications des albumines sériques observées dans diverses maladies infectieuses, mais aucun n'avait précisé les variations qui surviennent au cours des différents stades de ces maladies.

D'une façon générale, on constate l'hypo-albuminose : REISS [75] la trouve dans la broncho-pneumonie infantile, LOEPER et MEILLÈRE observent que les taux les plus bas sont atteints dans les maladies de longue durée comme la fièvre typhoïde, TEISSIER, MOREL et CADE [167] que ce taux peut varier suivant le stade et la nature de l'affection en cause.

ACHARD, TOURAINE et SAINT-GIRONS [108], par des dosages en série de l'albumine sérique, chez le même malade, concluent que les variations de l'albumine du sérum sont à peu près constantes dans les maladies infectieuses, quelles qu'elles soient, et qu'elles évoluent en quatre phases :

a) Une phase d'albuminose descendante correspondant à la période d'état ;

b) Une phase de minimum d'albumine correspondant à la période précritique ;

c) Une phase de relèvement du taux de l'albumine au moment où la température redevient normale ;

d) Une phase d'hyperalbuminose réactionnelle qui dépasse le chiffre normal, puis y revient progressivement.

2° *Sérine et globuline*. — ROWE estime que dans toute infection il y a une augmentation relative de la globuline, sauf dans certaines maladies bénignes comme la bronchite aiguë.

Expérimentalement, HURWITZ et WHIPLE [139] ont provoqué chez des chiens des obstructions intestinales, des péritonites, des infections généralisées [164]. Ils ont constaté des variations en albumine qui passent par trois phases : phase de latence, de diminution, d'augmenta-

tion. La diminution absolue de la sérine, la durée de cette diminution sont beaucoup plus considérables que pour les albumines totales et pour la globuline, d'où exagération du taux de la globuline pendant toute la phase de diminution et une longue période de la phase d'augmentation des albumines.

Cancer.

Depuis longtemps de nombreux auteurs ont étudié les variations des albumines sériques dans le cancer.

Au point de vue des albumines totales, l'hypo-albuminose est considérée comme la règle par TEISSIER, MOREL, CADE et ROUBIER ; elle est très fréquente pour ROWE.

Elle est liée à l'inanition par défaut d'apport, à la cachexie et à la destruction générale des albumines tissulaires et sanguines par les toxines humorales (PICK). C'est souvent, pour LOEPER, une « hypo-albuminose de consommation ».

Un taux normal de protéines, même l'hyperprotéïnémie, a été observé par ROBIN, elle se rencontre dans les cancers au début, avant toute généralisation, lorsque l'état général est bon. Mais malgré la cachexie et l'inanition, on peut observer un taux normal de protéines. C'est « l'albuminose paradoxale du sang des cancéreux » de LOEPER, FORESTIER et TONNET [149].

Pour LOEPER, les albumines du sérum des cancéreux ont leur origine dans la tumeur, l'hyperglobulinémie est attribuable à des processus de désintégration ou de sécrétion de la tumeur. Faisant de la radiothérapie, par irradiations successives sur des tumeurs, LOEPER, DEBRAY et TONNET [148] ont mis en évidence une augmenta-

tion de l'albuminose du sérum des cancéreux traités et surtout une augmentation en valeur absolue de la globuline. Ces faits sont en accord avec la théorie de LOEPER.

Tous les auteurs ont trouvé une hyperglobulinémie dans le sérum des cancéreux (ROHRER, LOEPER). Pour FILINSKI [132-132], elle est due, lorsqu'elle existe, à l'insuffisance hépatique, car elle se voit surtout dans les néoplasmes hépatiques et dans les affections non cancéreuses, accompagnées d'insuffisance hépatique.

Chocs.

Les albumines du sérum subissent des modifications d'ordre quantitatif et d'ordre physico-chimique lorsqu'on introduit dans l'organisme, par voie parentérale, des albumines hétérogènes. Chez certains sujets, on voit se déclarer les mêmes manifestations avec leurs propres albumines.

Rappelons tout d'abord les expériences de CASTAIGNE et CHIRAY, concernant l'action sur l'équilibre physico-chimique du sang de l'introduction dans l'organisme d'albumines hétérogènes. Ces auteurs ont constaté chez le lapin (quel que soit le mode d'introduction : intraveineux, intrapéritonéal, sous-cutané, intrarectal) que l'injection d'ovalbumine détermine les mêmes effets.

Dans le sang périphérique, on constate l'augmentation du nombre des globules rouges et une diminution des albumines du sérum de 1 à 3 %. Dans le sang circulant aucune modification des globules rouges, mais la même baisse de l'albumine et l'augmentation corrélative de l'eau mesurée par l'extrait sec.

Wilhelm BERGER [111] a repris et complété l'étude des

effets sur les albumines du sérum de la pénétration de protéines dans l'organisme. Il a étudié non seulement les albumines totales, mais aussi la sérine et la globuline. Les protéines injectées à des lapins à jeun étaient du sérum de cheval ou de bœuf, du blanc d'œuf ou une suspension de globules de mouton.

Comme CASTAIGNE et CHIRAY, BERGER conclut que les modifications sont de même ordre, quelle que soit la voie d'introduction des albumines. Elles passent par trois phases successives tant pour les protéines totales que pour la sérine et la globuline, phase de latence, phase de diminution, phase d'augmentation.

On doit rapprocher ces faits des variations des protéines sériques au cours des maladies infectieuses. Nous avons vu, schématiquement, que phase de latence, de diminution, d'augmentation, se retrouvent au cours de leur évolution.

Dans le choc colloïdo-clasique de WIDAL, un des éléments des modifications sanguines constatées est l'abaissement de l'indice réfractométrique du sérum.

Récemment, H. DE WAELE a constaté qu'au moment du choc anaphylactique, il y a, dans le plasma, précipitation de fibrine et diminution de globuline. La sérumalbumine augmentant, on constate ainsi un abaissement du rapport globuline/sérine. Après le choc, au contraire, la quantité de fibrine et de globuline augmente, celle de la sérine diminue.

Maladies de foie.

Dans trois cas de cirrhose avec ascite, GILBERT et CHIRAY ont constaté de l'hypo-albuminose, qu'ils attribuent à des modifications subies par le sang lors de la formation des liquides d'ascite. VILLARET et BÉNARD, au

contraire, constatent un taux de protéines sériques normal. De même TEISSIER, MOREL et CADE [167] ont observé un taux normal d'albumine aussi bien dans le cas de cirrhose avec ascite que dans le cas de cirrhose atrophique anascitique. L'hypo-albuminose, lorsqu'elle existe, est attribuée par eux à l'insuffisance rénale concomitante. Récemment, ABRAMI et WALLICH [100], dans de nombreux cas de cirrhose avec ascite, ont trouvé une hypo-albuminose marquée et inversion du rapport sérine/globuline qui atteint 0,50 à 0,60. Même sans ascite, la cirrhose donnerait ces modifications ; les auteurs attribuent à ces déterminations une certaine valeur diagnostique car, dans d'autres atteintes hépatiques, ils n'ont jamais relevé de modifications.

L'insuffisance hépatique serait la cause de l'hypo-albuminose constatée dans les maladies du foie avec ou sans ascite. C'est l'opinion de JOLLES, de GRENET. En ce qui concerne le rapport sérine/globuline dans les affections hépatiques, ce rapport est abaissé par augmentation relative du taux des globulines. FILINSKI [131-132] trouve dans les diverses maladies du foie, quel que soit le cas considéré, que la globuline dépasse la sérine. Il attribue ce fait à l'insuffisance hépatique. C'est également à l'insuffisance hépatique qu'il rapporte l'augmentation de la globuline observée chez les cancéreux, les tuberculeux, les pneumoniques, etc. Toutefois, LÖEPER a trouvé des chiffres très variables chez les hépatiques.

Maladies diverses.

Dans le diabète insipide, LÖEPER signale l'hyperalbuminose, d'après EPSTEIN la teneur en globuline est normale. Dans le diabète sucré, le taux des protéines séri-

ques varie, suivant LÖEPER, avec le régime du malade ; s'il ne boit pas il y a hyperalbuminose du sérum, s'il boit il y a hypo-albuminose, les tissus envoient de l'eau dans le sang pour lutter contre la concentration menaçante qui résulterait de l'excès de sucre dans le sang. Dans le diabète consomptif, AUSTRIAN, RATHERY et ROUSSEAU ont noté l'hyperviscosité du plasma ; elle correspond à l'imminence du coma, ce qui confirmerait les idées de CHAUFFARD sur la déshydratation aiguë dans le coma diabétique.

Dans les anémies simples, dans la chlorose, la teneur du sérum en albumine est normale, ou très légèrement abaissée. Le rapport sérine/globuline n'est pas ou peu modifié. Pour ROWE, la globuline est augmentée dans les anémies symptomatiques de la tuberculose ou de la syphilis.

Les modifications dans l'anémie pernicieuse sont plus marquées. Le taux des protéines est abaissé ; le chiffre des globulines, normal pour FILINSKI, ROWE, est augmenté pour HOFFMANN, ROHRER.

Les leucémies lymphatiques et myéloïdes n'amènent que peu ou pas de modifications des protéines totales et du rapport sérine/globuline. Cependant FILINSKI, dans un cas de leucémie lymphoïde, a noté une augmentation de la sérine. Dans la leucémie aiguë, Lavedan a constaté une légère hyperalbuminose du sérum ; elle serait liée à la destruction globulaire.

Au cours de l'eczéma des nourrissons, L. RIBADEAU-DUMAS, M^{me} et M. LÉVY ont noté une modification de l'équilibre protéique par augmentation des globulines (BONNET [114]).

Dans l'endocardite lente, KUERTEN note aussi une augmentation des globulines qui modifie le rapport sérine/globuline.

D'une façon générale, la cachexie provoque de l'hypoalbuminose. Elle s'explique facilement, suivant le cas, par défaut d'apport dû à l'inanition, par la destruction générale des protéines sanguines ou tissulaires, cause ou conséquence de la cachexie.

Signalons enfin l'opothérapie thyroïdienne, dont on a noté l'action sur l'équilibre protéinique du sang, qui a donné à ACHARD les résultats suivants : en dehors des affections thyroïdiennes proprement dites, l'opothérapie thyroïdienne a augmenté les protéines et le quotient albumineux dans un cas de néphrose lipoïdique où ces valeurs étaient très diminuées.

Elle a augmenté les protéines dans un cas de pleurésie où elles étaient basses et a ramené à la normale les protéines totales qui étaient hautes dans un autre cas de pleurésie.

De cette étude physiopathologique des protéines sériques et de leur rapport, il se dégage quelques conclusions assez nettes :

1° Dans les conditions physiologiques, l'équilibre protéique est constant, dans des limites assez étroites ;

2° Un très grand nombre d'affections modifient cet équilibre sans qu'on puisse rattacher la modification constatée à un syndrome précis.

Est-ce une question de temps, la maladie amenant la cachexie du sujet ? Mais une simple amygdalite boule-

verse profondément l'équilibre protéique, comme ACHARD l'a montré.

Faut-il incriminer un foyer suppuré ? Mais une angine, un érysipèle, une cirrhose, affections non suppurées, altèrent grandement l'équilibre protéique.

Nous ne pouvons faire que des hypothèses sur l'origine des variations de l'équilibre protéique. Ce n'est que par des déterminations de plus en plus nombreuses, faites par des méthodes semblables, de façon à ce que les résultats obtenus soient comparables, que l'on éclairera un peu cette question encore si obscure.

CHAPITRE III

RECHERCHES PERSONNELLES

EXPOSÉ DES RÉSULTATS

I. — PLAN D'ÉTUDE

Nous nous sommes proposé d'étudier les variations de l'équilibre protéique, c'est-à-dire de déterminer le taux de la sérine, des globulines et des protéines totales, chez le normal : hommes et animaux.

Il était nécessaire, en effet, de voir si la méthode employée donnait des résultats semblables à ceux indiqués par les auteurs. De plus, chez les animaux, la détermination de ces différents éléments est à peine ébauchée, nous avons apporté une contribution à cette étude. Les animaux étudiés, à ce point de vue, sont le cheval, la chèvre, la vache, le chien, le lapin, le cobaye.

En ce qui concerne les variations de l'équilibre protéique en pathologie, nous avons essayé d'apporter un développement aux travaux si intéressants de GOVAERTS, sur le rôle des albumines sériques dans la formation des œdèmes et dans l'hypertension artérielle.

Nous nous sommes ensuite adressé à des infections chroniques importantes pour étudier leur action sur l'équilibre protéique, la tuberculose, la syphilis. Pour là

tuberculose, les premiers travaux d'ACHARD venaient de paraître lorsque nous avons entrepris cette étude et il nous a semblé intéressant de la poursuivre, afin de comparer les résultats obtenus. Quant à la syphilis, c'est surtout dans les rapports entre la réaction de Bordet-Wassermann et les protéines sériques que nous avons conçu cette partie de notre travail.

Enfin la question des protéines sériques étant liée par plus d'un point à celle de l'immunité, nous avons étudié les modifications de l'équilibre protéique dans le sérum d'animaux à qui l'on a conféré l'immunité.

Après avoir fait l'exposé de ces recherches, nous donnerons brièvement les conclusions que l'on peut en tirer.

II. — LE NORMAL

A. — L'homme.

TABLEAU I.

NOM ET AGE	DATE	SÉRINE	GLOBULINES	PROTÉINES totales	COEFFICIENT
A. B..., 22 ans.....	15 janv. 1930	48,1	23,5	76,6	1,6
B. S..., 25 ans.....	19 janv. 1930	51,6	27,3	78,9	1,8
A. R..., 19 ans.....	7 février 1930	44,1	30,4	74,5	1,4
M. V..., 18 ans.....	12 avril 1930	41,5	31,8	73,3	1,3
A. B..., 22 ans.....	11 mai 1930	45,2	28,6	73,8	1,58
M. L..., 27 ans.....	14 mai 1930	48,4	33,5	81,9	1,44
Moyennes.....		46,5	30	76,5	1,5
Chiffres extrêmes..		41,5	27,3	73,3	1,3
		51,6	33,5	81,9	1,8

B. — Les animaux.

TABLEAU II. — Chevaux.

NATURE DES SÉRUMS	N non protéique	SÉRINE	GLOBULINES	PROTÉINES totales	COEFFICIENT	POUVOIR bactéricide
1. Cheval Elinā I.B.L.	0,26	33,3	27,7	61	1,20	
2. — Tomi —	0,19	33,2	27,3	60,5	1,20	+ 4 (faible)
3. — Dina —	0,21	39,5	27	66,5	1,46	+ 8
4. — Coquerelle —	0,20	33,4	27,5	60,9	1,20	+ 4
5. — Madie —	0,24	34,5	26,8	61,3	1,27	+ 4
6. — Valise —	0,22	38,4	29	67,4	1,32	+8 (+20)
7. Sang à l'abattoir..	0,30	35,7	26	61,7	1,37	
8. Sérum normal I.B.L.	0,20	34,6	27,3	61,9	1,26	+80 (fort)
9. — —	0,23	34,5	26,9	61,4	1,27	
10. Hémostyl.....	0,30	37,3	27,3	64,6	1,36	
Moyennes.....		35,4	27,3	62,7	1,29	

TABLEAU III. — *Cobayes.*

NATURE DE L'ANIMAL et origine du sang	N non protéique	SÉRINE	GLOBULINES	PROTÉINES totales	COEFFICIENT
1. Cobaye-sang à autopsie.	0,31	44,6	25,2	69,8	1,70
2. — —	0,38	42,8	25,4	68,2	1,60
3. — —	0,62	43,3	28,6	71,9	1,50
4. — —	0,36	45,2	26,6	71,8	1,69
5. — —	0,34	47,3	29,9	77,2	1,58
6. — —	0,41	39,5	36,1	75,6	1,09
7. — —	0,29	41,6	38,3	79,9	1,40
8. — —	0,32	42,8	31,6	74,4	1,35
9. — —	0,35	45,4	36,2	81,6	1,20
10. — —	0,32	38,9	34,7	73,6	1,10
Moyennes.....		43,1	31,2	74,4	1,42

TABLEAU IV. — *Autres animaux.*

NATURE DE L'ANIMAL et origine du sang	DATE	N non protéique	SÉRINE	GLOBULINES	PROTÉINES totales	COEFFICIENT
Vache (Ecole vétérinaire)	3 avril	0,26	28,2	37,9	66,1	0,72
Chèvre I (jugulaire)	29 mars	0,25	39,3	46,9	86,2	0,83
Chèvre II —	29 mars	0,38	29,4	48	77,4	0,61
Chèvre I (veine rénale).	3 avril	0,23	36,7	42,9	79,6	0,85
Chèvre II —	3 avril	0,32	24,5	45,2	69,7	0,54
Chèvre I (v. s/hépathique)..	21 mai	0,28	23,5	50,9	74,4	0,46
Chèvre I (jugulaire)....	21 mai	0,26	27,9	50,2	78,1	0,55
Chien A (v. s/hépathique)	4 avril	0,32	33,3	28,5	61,8	1,16
Chien A (cœur droit)...	4 avril	0,30	33,9	25,3	59,2	1,34
Chien A (cœur gauche).	4 avril	0,30	32,9	23,6	57,5	1,39
Lapin a.....	21 mai	0,27	54,7	24,8	79,5	2,20
Lapin b.	2 juin	0,29	49,8	25,4	75,2	1,90

III. — HYPERTENDUS. — HYPOTENDUS

L'idée de faire jouer dans la circulation un rôle important à la pression osmotique des protéines a été émise, il y a longtemps déjà, par STARLING [166].

Dans un mémoire paru en 1896, il établissait son importance par l'expérience suivante : on injecte dans le tissu cellulaire de la patte d'un chien une solution de chlorure de sodium à 1 %. Chez l'animal normal, elle se résorbe assez rapidement. Si pour étudier les conditions de cette résorption, l'on opère sur un membre en perfusion, le sang défibriné qui y passe subit une dilution progressive ; ainsi la solution, bien que légèrement hypertonique a traversé les parois des capillaires. Ceci peut s'expliquer en admettant que le sang possède une pression osmotique supérieure à celle du liquide interstitiel. pression qui ne saurait être due aux sels et provient en conséquence des protéines du sang.

Travaux de Govaerts. — Tout ce que la physiologie moderne sait sur les capillaires confirme cette idée. Il est certain qu'ils ne laissent pas, au moins à l'état normal, passer les protéines : on sait combien ces corps sont peu abondants dans les liquides de stase, ce que la clinique considère comme des transudats, tels que les épanchements des cardiaques. Leur absence dans l'urine en est une autre preuve. GOVAERTS [134], qui expose ainsi les travaux de STARLING, donne dans son mémoire sur le « Rôle de la pression osmotique des protéines du sang dans la pathogénie des œdèmes et de l'hypertension artérielle » d'autres expériences établissant d'une manière

plus précise les relations entre la circulation sanguine et les protéines du sang. La facile résorption des solutions salines injectées par la voie sous-cutanée, montre bien que les sels traversent sans difficulté la paroi capillaire interdite aux protéines.

Ce sont les conditions nécessaires et suffisantes pour l'établissement d'un équilibre de DONNAN, donc d'une pression osmotique de ce côté de la paroi où se trouvent les protéines, c'est-à-dire en faveur du sang. Nous pouvons donc, comme le fait DUBOULOZ, énoncer une loi : « Partout où se produit une dialyse du sérum sanguin hors des capillaires, la pression du sang à leur intérieur doit être plus élevée que la pression osmotique des protéines du sérum. » Et l'on peut supposer que cette loi est la base physiologique véritable de la tension artérielle.

Pour tenter une vérification quantitative de la théorie de STARLING, il faut mesurer d'une part la tension osmotique des protéines du sérum, d'autre part la pression capillaire au niveau des organes dont on connaît le liquide extérieur (chambre postérieure de l'œil, glomérule rénal).

Nous ne nous occuperons ici que d'un des termes du problème : la valeur de la pression osmotique des protéines du sang. Bien que GOVAERTS indique ceux qui l'ont précédé dans cette étude : STARLING, KROGH [143], c'est incontestablement à cet auteur que l'on en doit une étude à l'état normal et à l'état pathologique.

Mesure de la tension osmotique des protéines.

La technique est la suivante : la membrane utilisée est la cellophane, qui est à peu près imperméable aux protéines, qui se laisse au contraire traverser par les sels et

le glucose du plasma. L'appareil est constitué par une petite cellule en cuivre doré. Sur l'une des faces libres est appliquée la cellophane soutenue par une lame de cuivre doré et percée de nombreux trous. L'étanchéité est assurée par un anneau de caoutchouc serré par un pas de vis. Sur la face opposée de la cellule est aménagé un orifice où se place un tube capillaire fermé par un robinet. La cellule, dont la capacité est de 1 cc. 5 est plongée d'abord dans la paraffine fondue afin de la préserver de toute attaque, et aussi de réaliser son isolement électrique, car il ne faut pas oublier l'existence du potentiel de membrane qui va s'établir.. On la remplit avec le sérum à examiner et le tube capillaire est ajusté de telle sorte que le niveau du sérum y monte à une hauteur donnée, toujours la même dans les différentes expériences. Puis on ferme le robinet et l'on met la cellule dans une petite cuve contenant 1 cc. 5 de NaCl à 9 ‰. On attend l'équilibre — vingt-quatre heures en général. Puis on mesure la pression qui s'est établie à l'aide de l'artifice suivant : le niveau du sérum dans le capillaire est repéré à l'aide d'un cathétomètre. On ouvre le robinet du tube capillaire. Aussitôt, sous l'effet de l'élasticité de la cellophane, jusque là distendue, le niveau monte. On cherche alors la pression nécessaire pour lui faire reprendre le niveau qu'il avait avant l'ouverture du robinet. Cette pression, ajoutée à celle qui résulte de la hauteur du liquide, donne la pression osmotique cherchée.

Elle est comprise dans les cas normaux entre 30 et 40 centimètres d'eau. L'approximation est excellente, puisque des mesures simultanées avec le même sérum, dans différents appareils donnent des résultats sembla-

bles à 1 ou 2 centimètres d'eau près. Il est essentiel que la température du milieu soit constante durant toute la durée de l'expérience (GOVAERTS [33]).

Malgré les perfectionnements apportés par GOVAERTS à l'appareil de STARLING, la mesure de la pression osmotique des protéines par cette méthode reste assez délicate. GRIGAUT et BOUTROUX [36] disposent d'un osmomètre dont voici le principe : il se compose essentiellement de deux chambres en verre séparées par une membrane semi-perméable verticale et prolongée par des tubes capillaires horizontaux qui permettent d'éviter l'évaporation des liquides en présence. L'horizontalité de ces tubes a, de plus, l'avantage de rendre négligeable la pression hydrostatique et la lecture des résultats peut être faite directement, en observant le déplacement des ménisques du liquide. Ce déplacement est apprécié au moyen d'une lunette faisant corps avec l'osmomètre, l'ensemble formant un tout indéformable, qui permet d'obtenir une grande précision dans les lectures en les rendant indépendantes des changements de position de l'appareil. Le sérum sanguin est opposé à l'eau physiologique à 9,30 ‰ par l'intermédiaire de membranes en cellophane. Dans ces conditions, l'équilibre de DONNAN est réalisé en douze heures. La pression obtenue correspond à la pression propre des particules colloïdales augmentée pour une large part de la pression engendrée par les ions en excès dans la solution des protéines, en raison du fait que l'équilibre est établi à un pH éloigné du point isoélectrique des protéines. Cependant, comme les conditions de pH dans lesquelles on opère (pH vital) sont toujours sensiblement les mêmes, les chiffres obtenus

gardent une valeur relative. Dans cette détermination les électrolytes libres non fixés aux colloïdes n'interviennent pas, ou n'interviennent que dans la mesure où ils sont susceptibles de modifier l'état micellaire, ce qui pratiquement n'a pas lieu quand on oppose au liquide albumineux un liquide physiologique isotonique.

ACHARD et ses collaborateurs, qui ont employé récemment cet osmomètre, donnent comme valeur normale de la pression osmotique des protéines du sérum 45 à 55

L'égalité de la valeur de la pression capillaire et de la pression osmotique des protéines se vérifie constamment, il semble donc bien que l'hypothèse faisant régler la pression sanguine par un équilibre de DONNAN est légitime.

Application en pathologie.

GOVAERTS a donné de cette théorie une application en pathologie. Il a montré qu'un certain nombre d'œdèmes de cause humorale étaient sous la dépendance d'un abaissement de la tension osmotique des protéines, d'autres œdèmes dépendant soit d'une augmentation de la tension capillaire locale (œdème par compression veineuse), soit d'une perméabilité anormale des parois (œdème inflammatoire ou toxique). Ce dernier cas mis à part, l'œdème a pour cause un excès trop marqué de la pression capillaire sur la tension osmotique, soit que la première soit trop forte (œdème de stase), soit que la seconde soit diminuée et c'est le cas des rénaux.

GOVAERTS a poussé plus loin ses investigations et il a

cherché à déterminer la cause de cette hypertension osmotique. Selon lui, quatre facteurs la conditionnent :

- La concentration en protéines ;
- La nature des protéines ;
- L'action du pH ;
- L'action des sels du sang.

Les variations du pH, même à l'état pathologique, sont trop faibles pour faire varier la tension osmotique dans des proportions notables, bien qu'elles modifient la capacité d'inhibition des tissus.

L'action des sels pour quelques auteurs (BLUM [12]) est prédominante, les variations des protéines du sang étant conditionnées par le changement du taux du sodium dans le plasma. Le quotient sérine/globuline serait aussi influencé ; le changement de la pression osmotique serait dû à un changement de minéralisation et non à une altération des albumines du sang. GOVAERTS, étudiant l'influence de la teneur du sérum en ions minéraux sur la pression osmotique des protéines, montre que l'addition de NaCl et $\text{CO}^3 \text{NaH}$ au sérum dans des proportions voisines de 0 gr. 5 par litre, n'influe ni sur la pression osmotique, ni sur le rapport de la sérine à la globuline.

GOVAERTS a surtout recherché d'abord l'action de la concentration en protéines ; elle est indiscutable, les sérums hypotendus sont des sérums dilués en général. Mais ceci ne saurait suffire, car la pression osmotique par gramme de protéine est dans ce cas très notablement abaissée. C'est en définitive dans la proportion relative des deux principales albumines du sang : sérine et glo-

buline, qu'il faut rechercher la cause profonde de ce type d'œdème.

Selon RUSZNYAK [86], on comprend aisément que les taux relatifs de sérumalbumine et de sérumglobuline puissent avoir une influence considérable. Cette dernière, en effet, a une molécule notablement plus volumineuse et, de plus, son point isoélectrique ($\text{pH}=5,4$) est plus rapproché du pH sanguin que celui de la sérumalbumine ($\text{pH}=4,7$).

Ces deux raisons font que la pression osmotique par gramme d'albumine est beaucoup plus forte que celle de la globuline, et tout se passe comme si, dans les conditions physiques et chimiques où elles se trouvent dans le sérum, 1 gramme d'azote à l'état d'albumine donnait une pression osmotique de 7 cc. 54 d'eau, alors que cette valeur est seulement de 1,95 pour la même quantité de globuline.

Ces coefficients donnés par GOVAERTS permettent, connaissant la teneur en sérine et en globuline d'un sérum, de calculer la tension osmotique des protéines avec une erreur inférieure à 10 %.

D'après GOVAERTS, c'est dans les variations du rapport sérine/globuline qu'il faut chercher la cause des œdèmes d'origine humorale :

« Chez les œdémateux, et particulièrement chez les « néphrétiques infiltrés, la pression osmotique des protéines du sérum est diminuée parce que le sang est « pauvre en protéines et que la pression osmotique par « gramme de protéine est abaissée.

« Chez certains néphrétiques hypertendus et dans l'hypertension simple, les phénomènes inverses s'obser-

« vent : élévation de la pression osmotique et accroissement de la pression par gramme de protéine. »

Il nous a semblé intéressant de vérifier ces affirmations de GOVAERTS en étudiant chez quelques hypertendus et hypotendus les variations du rapport sérine/globulines.

Travaux précédents.

De nombreux auteurs se sont déjà occupés des albumines sériques dans diverses cardiopathies et dans l'hypertension.

Cardiopathies avec œdème. — LOEPER [187], CHIRAY, TEISSIER, MOREL et CADE [167-168], ont montré que l'hypoalbuminose du sérum caractérise l'œdème cardiaque de l'asystolie et la concentration du sang, dans ce cas, s'oppose nettement à sa dilution observée dans l'œdème rénal. Selon CHIRAY, « tout œdème d'origine cardiaque « détermine constamment une hyperalbuminose du sérum, ou en d'autres termes, une concentration du sang. « Cette concentration s'exagère à mesure que croît l'œdème et diminue avec lui, mais sans disparaître complètement tant que persiste l'état d'asystolie. »

Les affections cardiaques à la période d'asystolie s'accompagnent, soit d'une proportion normale, soit d'une diminution de l'albumine du sérum, sauf quand surviennent les œdèmes où la proportion tend à augmenter. De là encore un signe différentiel entre les œdèmes d'origine rénale et ceux d'origine cardiaque.

« La constitution de l'hypoalbuminose chez un sujet dont le diagnostic reste hésitant entre cardiopathie et néphropathie, doit faire pencher vers ce dernier et chez

un cardiaque, elle implique presque toujours la certitude d'une importante altération des reins (ROUBIER [161]. »

VAUCHER estime par la réfractométrie que toute infiltration du tissu cellulaire, même légère, s'accompagne de dilution sanguine plus ou moins marquée et sensiblement proportionnelle à l'intensité des œdèmes. Cette hypoalbuminose du sérum des cardiaques œdémateux a été retrouvée après VAUCHER, par EPSTEIN, ROWE, JOSUÉ et PARTURIER.

Nous voyons que l'accord est loin d'être fait et que les auteurs ne se sont occupés que des albumines totales

Hypertension. — D'après ROWE, le chiffre des globulines serait légèrement augmenté. MARTINET, après l'étude de la viscosité du sang, distingue deux variétés d'hypertendus : les hypervisqueux à protéines élevées, les hypertendus hypovisqueux à protéines abaissées ; les premiers à système rénal pas adultéré et encore curables ; les seconds atteints de sclérose vasculo-rénale avancée.

PUECH [157] conclut d'un certain nombre de déterminations du rapport sérine/globuline : « Il semble que chez les cardiaques et les hypertendus simples, ainsi que chez les cardio-rénaux, plus cardiaques que rénaux, le quotient protéique n'est pas modifié ».

Travaux personnels.

Nos recherches ont porté sur les malades du service du Docteur DUMAS, choisis parmi les cas extrêmes d'hypertension et au contraire d'hypotension artérielle. Il

nous a semblé que c'était là le meilleur moyen d'apprécier les relations possibles entre les écarts de la tension artérielle et les différences observées d'autre part dans l'équilibre protéique du sérum sanguin.

Nos malades ont été divisés en hypertendus et en hypotendus. Les hypotendus comprennent des hypotendus en état de compensation et des hypertendus en état de défaillance tensionnelle.

Les hypotendus comprennent des hypotendus par affection cachectisante et des hypotendus par tuberculose pulmonaire.

Voyons quels sont les chiffres obtenus au cours des divers états tensionnels :

TABLEAU V. — *Etats hypotensifs.*

N°	NOMS	OBSERVATIONS	PROTEINES totales par litre	SÉRINE par litre	GLOBULINES par litre	QUOTIENT albumineux	TENSION osmotique des protéines
1	M ^{lle} J. Pie...	Néphrite aiguë. Premier examen en période de début. Oedème Albuminurie 0,60 T. A. 12,5/9. Deuxième examen. Résorption des œdèmes. Albuminurie 1,20. Azotémie 0,64. T. A. 11,5/8.	66,6	41,9	24,7	1,6	36,3
2	M. Col.....	Cirrhose, œdème, ascite, albuminurie. T. A. 12/9. Azotémie 0,49.	68,6	26,37	42,23	0,62	28,1
3	Baul.....	Gros cœur. Insuffisance cardiaque. T. A. 11/9,5. Azotémie 0,98. Chlorurémie 5,25. Albuminurie 0,50.	70,6	33,3	37,3	0,8	32,25
4	Baur.....	Tuberculose évolutive. Albuminurie. Azotémie 0,45. T. A. 9/5.	69,3	40,6	28,7	1,40	36,2
5	Rot.....	Tuberculose évolutive. Albuminurie 0,65. Cholestériuémie 0,80. T. A. 11/7,5.	49,76	26,13	23,63	1,1	24,9
6	Pin.....	Tuberculose évolutive. Diabète. T. A. 10/5,8.	77,77	26,97	50,8	0,53	30,1
7	Lagr.....	Angine. Albuminurie transitoire. T. A. 12/8.	77	32	45	0,71	31,6
8	Mal.....	Cirrhose. Pas d'albumine. Coefficient de Maillard 23,5. T. A. 11,5/8.	84,3	47,7	36,6	1,3	43
9	Roub.....	Pneumothorax spontané. Œdèmes. Azotémie 0,55. Maillard : 14. T. A. 11,5/8.	84,2	41,4	42,8	0,96	39,5
			75,5	40,8	34,7	1,17	37,4

TABLEAU VI. — *Etats hypertensifs.*

N°	NOM ET AGE	OBSERVATIONS	PROTEINES totales par litre	SÉRINE par litre	GLOBULINES par litre	QUOTIENT albumineux	TENSION osmotique des protéines
1	M ^{me} Mon. . . 34 ans.	Grosse hypertension artérielle à symptômes cérébraux bruyants 1 ^{er} examen en décembre 1929, en période de crise hyper- tensive. T. A. 26/16. Albuminurie 0,60. Azotémie 0,30, Cholestérinémie 1,90 Ambard 0,17 2 ^e examen, 1 ^{er} mai 1930. En période de calme. T. A. 22/16. Pas d'œdème ni d'insuffisance cardiaque. Albuminurie légère. Hypertension. Vertige Albuminurie légère. T. A. 23/10, Hypertension Hémiplegie droite. Albuminurie. Azotémie 0,40. Cholestérinémie 2 gr. Ambard 0,11. T. A. 22/13. Hypertension. Albuminurie. Dyspnée. Azotémie 0,45. Chlorurémie (sang total) 5,60. T. A. 24,5/10,5. Hypertension légère bien compensée Albuminurie inter- mittente digestive Azotémie 0,28. T. A. 15,5/8. Albuminurie intermittente. Hypertension légère bien sup- portée. Azotémie 0,39. T. A. 14,5/9,5. Insuffisance cardiaque chez un hypertendu avec albumi- nurie variable. Pas d'œdème. T. A. 11/10. Hypertension sans insuffisance cardiaque. Pas d'albumine. Azotémie 0,72. Ambard 0,19. T. A. 18/13. Hypertension décompensée. Œdème léger. Albuminurie. T. A. 16/10. Tuberculose. Diabète. Hypertension légère bien compen- sée. T. A. 14,5/8,5. Gros cœur, cyanose, dyspnée. Hypertension défaillante oscillant entre 14/9 et 10/8. Albuminurie variable. Azo- témie 0,58 Glycémie 0,88. Chlorure (sang total) 3,70. Tuberculose génito-urinaire. Albuminurie légère. T. A. 15/11. Hypertension compensée. Saturnisme. T. A. 18/9.	85,8	38,6	47,2	0,81	38,3
2	M. Ser.		61,07	35,5	25,57	1,38	31,7
3	M. Sev. ...		81,6	35,2	46,47	0,75	35,5
4	Marie Gui...		78,2	34,5	43,7	0,78	34,5
5	Ver. 22 ans.		80,2	36	44,2	0,82	35,5
6	Baud.		80,45	55,5	25,95	2,20	46,7
7	Bud.		76,6	56,6	20	2,8	46,5
8	Rev.		86,6	45,9	40,7	1,42	42,5
9	Lam.		86,58	51,74	34,84	1,48	45,7
10	Sim.		70,6	34,6	36	0,86	33
11	Gul. 48 ans.		61,85	35,95	26	1,38	32
12	Mey.		93	48,4	44,6	1,08	45
13	Maz.		71,9	46,9	25	1,87	40,2
			81	41,9	39,1	1,07	39,2

Les considérations à tirer de ces faits sont les suivantes :

1° Dans les cas d'hypotension on observe une diminution des protéines totales. Mais là, deux cas sont à envisager :

a) Ou bien il s'agit d'hypotension par cachexie avec œdème ou insuffisance cardiaque, mais sans participation d'éléments infectieux ; la diminution des substances protéiques porte alors principalement sur la sérine tout en portant également sur la globuline, ce qui fait que le quotient albumineux, pour abaissé qu'il soit, ne l'est jamais dans une proportion très importante ;

b) Ou bien il s'agit d'hypotension par tuberculose, la diminution porte alors presque exclusivement sur la sérine, la globuline restant au voisinage de la normale, ce qui donne un abaissement du quotient plus important que dans le cas précédent.

2° Dans les cas d'hypertension, on observe une augmentation des protéines totales. Mais là aussi deux cas sont à considérer :

a) Ou bien il s'agit d'hypertension compensée, et dans ce cas l'augmentation des substances protéiques se fait surtout par la sérine, la globuline restant au voisinage de la normale, ce qui donne une augmentation du quotient ;

b) Ou bien il s'agit d'hypertension troublée et décompensée et dans ce cas, c'est la globuline qui augmente et le quotient albumineux baisse de ce fait.

Le tableau suivant (tableau VII) montre bien la réalité de ce que nous avançons.

TABLEAU VII

Moyennes comparées dans les différents états tensionnels.

CONDITIONS TENSIONNELLES	PROTÉINES totales par litre	SÉRINE par litre	GLOBULINES par litre	QUOTIENT albumineux
Hypotension par cachexie . . .	69,5	33,42	36	0,94
Hypotension par tuberculose.	68,17	28,36	39,80	0,78
Hypertension compensée . . .	76,93	47,03	26,06	1,85
Hypertension décompensée . .	84,11	39,76	44,47	0,89

Comme conclusions générales, nous dirons : Il y a hypoalbuminose du sérum dans l'hypotension artérielle, il y a hyperalbuminose dans l'hypertension. Mais la répartition entre sérine et globulines n'est pas la même dans chaque cas, qu'il s'agisse d'hypotension ou d'hypertension artérielle. Dans les cas ne comportant que peu de troubles et pouvant être considérés comme réguliers, les variations d'albumines en plus ou en moins portent à la fois sur la sérine et les globulines, ce qui fait que le quotient reste au voisinage de la normale. Dans les cas troublés, au contraire, hypotension avec fièvre, avec collapsus, ou bien hypertension décompensée, il y a augmentation ou absence de diminution des globulines, ce qui fait que le quotient s'abaisse.

Dans ces cas, comme dans la tuberculose pulmonaire, l'abaissement du quotient albumineux se présente comme un symptôme de gravité.

IV. — TUBERCULOSE

Le dosage des albumines du sérum des tuberculeux a donné à TEISSIER, MOREL et CADE [167] des résultats variables. Cependant, au cours de la tuberculose pulmonaire, ALDLER, PETERS ont constaté une augmentation de la sérine et de la globuline. Cette augmentation progresse avec l'évolution du processus tuberculeux ; elle est surtout marquée dans les formes graves. D'après PETERS, lorsqu'au cours d'un traitement assez long de la tuberculose pulmonaire, on voit se produire un abaissement à la fois du taux de l'albumine et de la globuline, ce phénomène devra être interprété dans le sens d'un pronostic favorable ; s'il s'agit seulement d'une amélioration passagère, on constaterait bien une diminution de la globuline, mais cette diminution ne porterait pas sur le taux de la sérine ; l'augmentation de celle-ci indiquerait au contraire un pronostic défavorable.

Il semble que l'on observe aussi dans la tuberculose des modifications d'ordre physico-chimique des colloïdes du sérum, consistant en une labilisation micellaire prouvée par l'augmentation de la tension superficielle et sa plus grande floculabilité (KOPACZEWSKI [51]. La réaction de floculation à la résorcine de VERNES indique bien un changement dans l'équilibre colloïdal du sérum tuberculeux.

Mais les modifications quantitatives des protéines sériques ont été, comme nous le voyons, très peu étudiées jusqu'à ces derniers temps. Quelques auteurs étrangers, ALDER, PETERS, MICHELS, etc., ont mentionné quelques résultats obtenus, assez contradictoires d'ailleurs.

Il faut arriver aux travaux récents d'ACHARD, puis de DUFOURT, pour trouver un exposé des variations de l'équilibre protéique dans la tuberculose pulmonaire.

ACHARD, BARIÉTY et CODOUNIS, dans un mémoire à l'Académie de Médecine, en octobre 1929, signalent d'ailleurs ce fait et soulignent que les auteurs s'étant occupés de la question n'ayant utilisé que des méthodes optiques (réfractométrie, viscosimétrie, interferométrie), leurs travaux sont entachés d'erreur.

ACHARD et ses collaborateurs ont employé pour le dosage des albumines, la méthode fractionnée par azotométrie. De l'examen de trente-deux tuberculeux pulmonaires, ils concluent : Les tuberculeux pulmonaires présentent habituellement une augmentation des albumines totales, due surtout à une hyperglobulinémie. Le taux de la sérine paraît d'autant plus abaissé que la forme est plus grave. Il est normal dans les formes torpides avec bon état général. Il peut encore être normal dans les formes évolutives. Mais alors on constate toujours une forte augmentation des globulines. Et c'est cette hyperglobulinémie qui est responsable de l'inversion du quotient albumineux sérine/globuline. Le quotient albumineux est d'autant plus abaissé que l'atteinte générale est plus grave, l'élévation des globulines et l'abaissement de la sérine combinant leurs effets pour diminuer la valeur du quotient. On peut avancer, conclut ACHARD, que le quotient albumineux présente un intérêt pronostique.

DUFOURT, ROBERT et MORAUX [129], opérant les dosages de protéines par la méthode des pesées et précipitation de la globuline par le sulfate de magnésie, arrivent

aux conclusions suivantes, en accord avec celles d'ACHARD :

Dans la très grande majorité des cas, un quotient albumineux élevé est un bon indice, un quotient bas est un indice défavorable.

C'est un élément de plus qui aide à formuler le pronostic. Mais cet élément n'est pas exempt d'erreur, aussi ne doit-il intervenir qu'à titre de complément d'information .

Le quotient albumineux renseigne sur l'état présent du malade. Il ne permet pas de prévoir l'avenir, de dire à l'avance que tel ou tel sujet s'améliorera, que tel ou tel autre ira en s'aggravant. Ses modifications évoluent concomitamment avec les signes physiques et les signes généraux.

Si nous laissons de côté le quotient albumineux pour nous occuper des variations dans la teneur du sérum, en sérine et en globuline, il est aisé de voir que plus l'on a affaire à des tuberculoses graves, plus on constate une diminution de la sérine et une augmentation de la globuline.

Bien que ce fait ne puisse être érigé en loi absolue, à cause des quelques exceptions individuelles, il a une importance certaine qui apparaît nettement lorsqu'on établit la moyenne des quantités de sérine et de globuline obtenue sur des malades classés par catégories. L'augmentation de la globuline comporte un pronostic en général défavorable. D'autre part, la quantité des protéines totales tend à augmenter un peu lorsque la tuberculose s'aggrave.

En somme, les conclusions d'ACHARD et de DUFOUT sont semblables et montrent l'importance de l'étude des albumines du sérum chez les tuberculeux pulmonaires.

AUTRES FORMES DE TUBERCULOSE.

ACHARD a étudié les modifications de l'équilibre protéique dans des manifestations de la tuberculose, autres que pulmonaires.

Dans la tuberculose rénale [104], l'équilibre protéique du sérum n'est troublé profondément que s'il existe une tuberculose pulmonaire associée, un état cachectique ou des hématuries répétées.

Dans les autres cas, l'équilibre protéique est complètement normal ou très légèrement perturbé.

Tuberculose locale, la bacilliose rénale se comporte donc comme les tuberculoses pulmonaires torpides, avec bon état général. De ce point de vue la détermination du quotient albumineux peut présenter ici un certain intérêt pronostique (ACHARD).

Dans la méningite tuberculeuse [103] d'allure primitive, l'équilibre protéique du sérum sanguin est sensiblement normal, les protéines totales sont légèrement augmentées ; la sérine est à la limite supérieure du taux normal, la globuline n'a pas augmenté, le quotient albumineux reste à son chiffre habituel. Cette conservation de l'équilibre protéique dans la méningite tuberculeuse, dit ACHARD, contraste avec ce que l'on observe dans la plupart des maladies et notamment dans la tuberculose pulmonaire. Les méningites tuberculeuses secondaires à une atteinte pulmonaire ne se comportent pas comme la

méningite d'allure primitive. L'équilibre protéique est alors modifié comme dans les formes graves des tuberculoses pulmonaires.

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES.

Très peu de recherches expérimentales ont été faites en ce qui concerne les modifications de l'équilibre protéique dans la tuberculose.

Cependant, nous devons signaler les travaux de Carlos VIDAL [170], sur la tuberculose expérimentale du cobaye.

Les cobayes sont inoculés avec une émulsion de 0 gr. 002 de bacilles de KOCH sur milieu de PÉTROFF, mélangée avec de l'eau physiologique additionnée de carbonate de soude à 1 pour 10.000. La détermination du taux du fibrinogène, de la sérine et de la globuline est faite, un, deux ou trois mois après l'inoculation. Sur dix cobayes inoculés, deux ont vécu jusqu'au troisième mois, et présentaient une déchéance organique marquée. Chez tous les cobayes les lésions tuberculeuses étaient nettes.

Les protéines totales, la sérine et le fibrinogène diminuent au commencement de l'infection et augmentent à la dernière période.

Les globulines diminuent au commencement, augmentent au cours du deuxième mois et diminuent une deuxième fois à la dernière période de la maladie. On a donc à la phase ultime de l'évolution une inversion du rapport entre le taux des globulines, ceux de la sérine et des protéines totales.

Sur deux cobayes au troisième mois, on constate une augmentation du fibrinogène, de la sérine et des protéines totales, et une diminution des globulines au fur et à mesure que l'infection avance.

Le rapport sérine/globuline diminue quand l'affection s'établit. L'abaissement s'accroît jusqu'au troisième mois, puis se relève quand la maladie atteint la dernière période.

RECHERCHES PERSONNELLES.

En ce qui nous concerne, nous avons poursuivi nos recherches dans la tuberculose pulmonaire parallèlement aux travaux d'ACHARD et de DUFOUT. Les malades que nous avons examinés étaient des tuberculeux à différents degrés d'évolution.

En même temps que l'équilibre protéique, nous avons déterminé chez ces malades, le pouvoir bactéricide du sérum, la déviation du complément, le sérodiagnostic. Il nous a semblé en effet d'un très grand intérêt de joindre ces déterminations, à celles des albumines du sérum.

A côté de cette étude clinique, nous avons poursuivi l'étude expérimentale. L'équilibre protéique du sérum a été déterminé chez les cobayes et chez les chevaux tuberculisés par voie endobronchique dont le sérum nous a été obligeamment remis par M. le Professeur G. PETIT et P. KFOURI.

TABLEAU VIII

Chez l'homme. Malades tuberculeux (P^r COURMONT).

N ^o	NOM du malade	DATE de l'examen	RÉSUMÉ de l'observation clinique	N non protéique	SÉRINE %.	GLOBULINES %.	PROTÉINES totales %.	COEFFICIENT S/g	POUVOIR bactériocide	DÉVIATION du complément	POUVOIR agglutinant
12	M ^{ll} Brav...	22/3/30	perdue de vue	0,26	58,2	33,9	92,1	1,70	+ 2		+ 5
19	Chaud.....	8/5/30	cas moyen	0,32	44	27,1	71,1	1,60	+ 4		± 40
14	Puis.....	19/4/30	cas favorable	0,28	52,6	33,4	86	1,57	+ 4	+ 3	± 40
22	Peyr.....	10/5/30	cas favorable	0,24	53,4	33,9	87,3	1,57	+ 4		± 40
24	Dut.....	10/5/30	cas favorable	0,26	45,7	29,5	75,2	1,54	+ 2	+ 2	+ 20
16	Gauch.....	8/5/30	cas favorable	0,32	49,5	32,3	81,8	1,53	+ 2	+ 1	+ 10
17	Barra.....	8/5/30	cas mauvais	0,28	45,9	31,1	77	1,47	+ 2	+ 4	± 20
15	Caron.....	19/4/30	cas favorable	0,30	49,2	34	83,2	1,44	+ 4	+ 3	+ 5
23	Gab.....	10/5/30	cas favorable	0,25	42	29,5	71,5	1,43	+ 2		+ 40
25	M ^{ll} Pat.....	17/5/30	cas moyen	0,22	41,9	31,8	73,7	1,31	+ 4		± 20
28	Car.....	21/5/30	cas moyen	0,30	44,6	35,3	79,9	1,26	+ 4	+ 3	+ 10
18	Thév.....	8/5/30	cas favorable	0,34	41,9	33,7	75,6	1,24	+ 2	+ 2	± 20
11	Sr Yv.....	15/3/30	cas favorable	0,32	40,8	35	75,8	1,17	+ 8	+ 4	+ 20
27	Ros.....	17/5/30	tuberculose guérie non évolutive	0,21	41,2	36,8	78	1,11	+ 4		± 5
26	Cherp.....	17/5/30	cas moyen	0,31	39,3	36,7	76	1,06	+ 4		+ 20
7	Lab..... (1)	14/12/29 1 ^{er} examen	décès	0,31	56,9	50,35	107,25	1,10	+ 4	+ 4	+ 10
10	— (2)	15/3/30 2 ^e examen	»	0,25	45,8	50,4	96,2	0,91	+ 4		
3	Barb.....	14/12/29	cas moyen	0,28	46,2	48,3	94,5	0,95	+ 2		+ 5
9	Ar.....	29/12/29	pas de tuberculose évolutive	0,27	38,9	41	79,9	0,90	+ 2	+ 3	+ 10
5	Dub.....		cas favorable	0,28	38,2	42,8	81	0,89	+ 2		+ 20
8	Barri.....	21/1/30	cas favorable	0,24	42,6	49,1	91,7	0,86	± 4		
20	Arn.....	8/5/30	cas moyen	0,35	39,3	46,2	86,5	0,84	+ 4	+ 4	+ 10
2	Cail.....	14/12/29	décès	0,26	44,5	52,7	97,2	0,84	+ 2		
6	Mal.....	14/12/29	décès	0,33	40,5	51,3	91,8	0,79	+ 2	+ 4	+ 5
1	Char.....		décès	0,30	32,6	41,4	74	0,78	± 4		
21	Jaug.....	8/5/30	cas moyen	0,41	38	99,1	137,1	0,38			+ 40

TABLEAU IX. — Chez les animaux. Cobayes tuberculeux.

NATURE DU SÉRUM ORIGINE	DATES	LÉSIONS A L'AUTOPSIE	N non protéique	SÉRINE	GLOBULINES	PROTÉINES totales	COEFFICIENT
1. Cobaye-sang à autopsie	6 janv.	Ganglions inguinaux et lombaires. Rate un peu grosse. Foie légèrement granuleux.	0,32	45,4	45,8	90,9	0,98
2. — — —	4 févr.	Gros ganglions inguinaux et lombaires. Rate granuleuse, grosse. Rien ailleurs.	0,26	44,5	48,9	93,4	0,91
3. — — —	4 févr.	Gros ganglions inguinaux et lombaires. Rate grosse-granuleuse. Foie granuleux. Poumons avec quelques granulations.	0,28	35,8	45,9	81,7	0,78
4. — — —	27 févr.	Ganglions inguinaux. Rate granuleuse.	0,34	43,2	46,1	89,3	0,93
5. — — —	27 févr.	Très peu ganglions. Grosse rate. Gros foie avec placards granuleux.	0,20	23,6	42,9	66,5	0,55
6. — — —	30 avril	Inoculé trois mois avant avec filtrat crachat tuberculeux. Rien à autopsie	0,28	29,1	43,7	72,8	0,66
7. — — —	30 avril	Inoculé trois mois avant avec un cc. culture homogène à 32. Rien.	0,24	41,5	42	83,5	0,98
8. — — —	28 avril	Ganglions inguinaux et lombaires. Foie un peu gros.	0,26	39,8	42,7	82,5	0,93
9. — — —	28 avril	Pas ganglions. Rate grosse à tubercules. Foie gros légèrement tuberculisé	0,31	26,5	44,2	70,7	0,59
10. — — —	6 mai	Ganglions inguinaux et lombaires.	0,27	41,6	47,2	88,8	0,88
11. — — —	6 mai	Ganglions inguinaux et lombaires.	0,31	40,5	46,4	86,9	0,87
12. — — —	6 mai	Ganglions inguinaux et lombaires.	0,26	41,4	51,8	93,2	0,79
13. — — —	26 mai	Ganglions inguinaux et lombaires.	0,30	39,5	46,3	85,8	0,85

TABLEAU X. — Chevaux tuberculeux (P^r G. PETIT et B. KFOURI).

SÉRUM N ^o	NOM du cheval	DATE de la saignée	ÉTAT DU CHEVAL AU MOMENT DE LA SAIGNÉE	N non protéique	SÉRINE	GLOBULINES	PROTÉINES totales	Coefficient	POUVOIR bactériode
3	Gazelle.	Déc. 1928	Température 38°4 au repos, 39°4 après travail. Amaigrissement de 32 kilogs. Mauvais état général.	0,30	11,4	62,5	73,9	0,18	+ 2
4	id.	Janv. 1929	Foyers pneumonie bilatérale. Prostration. Anorexie. Jetage purulent avec bacilles de Koch. Fléchissement de résistance générale	0,28	49,3	62,6	81,9	0,30	+ 2
12	id.	Avr. 1929	Aggravation de l'état général et des lésions pulmonaires.	0,30	44	56,6	70,6	0,25	+ 1
20	id.	Juil. 1929	Amélioration de l'état général. Mange bien. Apyrexie	0,30	18,6	62,8	81,4	0,29	+ 3
23	id.	Oct. 1929	Saignée à blanc de sacrifice. Période ultime préchocotique. Très fébrile. Tousse. Œdèmes des quatre membres. A l'autopsie : pneumonie tuberculeuse bilatérale. Caverne poumon droit. Rien ailleurs.	0,30	12,1	59,6	71,7	0,20	+ 4
6	Sanglier.	Déc. 1928	Amaigrissement de 45 kilogs. malgré amélioration de l'état général.	0,27	18,1	64,3	82,4	0,28	+ 2
21	id.	Oct. 1929	Lésions pulmonaires bilatérales. Apyrexie Reprise de poids.	0,26	46,6	63,2	79,8	0,26	+ 3
17	Carolus.	Avr. 1929	Tuberculeuse pulmonaire chronique. Tousse. Amaigrissement de 45 kilogs. Fléchissement de résistance générale, très forte auparavant.	0,31	46,6	64,6	81,2	0,25	+ 1
22	id	Oct 1929	Bon état général. Reprise de poids. Apyrexie.	0,30	19,1	62,8	81,9	0,30	+ 2

ACHARD conclut de son étude :

Comment expliquer ce trouble profond apporté par la tuberculose dans l'équilibre protéique? Il semble, d'après nos observations, que l'abaissement du quotient ne soit fonction ni de la fièvre, ni des hémoptysies, ni de l'état anatomique local. Il dépend avant tout du trouble apporté par la maladie dans la nutrition générale. Ce sont les malades cachectiques qui ont le quotient le plus abaissé.

Tout se passe comme si le malade détruisait la sérine et produisait un excès de globuline.

Est-il possible d'expliquer ce phénomène à la faveur des notions d'immunité, d'anergie ou d'allergie ?

Dans ce domaine on ne peut faire encore que des hypothèses.

VALEUR PRONOSTIQUE DE L'ÉQUILIBRE PROTÉIQUE DANS LA TUBERCULOSE.

(Comparaison avec les *cas cliniques*, la *séro-agglutination d'Arloing et Paul Courmont*, la *déviatiou du complément*, le *pouvoir bactéricide*.)

Les auteurs qui ont récemment étudié l'équilibre protéique du sérum chez les tuberculeux en ont tiré de précieuses indications pronostiques. Il ressort des travaux d'ACHARD, de DUFOUT et des recherches que nous avons poursuivies avec P. COURMONT et GARDÈRE qu'il faut attacher une valeur particulière à l'étude du coefficient sérine/globuline et à l'hyperglobulinémie. Par contre, l'étude des protéines totales et le taux de la sérine, n'ont

pas jusqu'à présent donné d'indications précises en ce qui concerne la clinique. Il importe donc de rechercher au moyen de nos statistiques, quelle valeur pronostique on peut accorder au quotient S/G et au taux des globulines.

Les travaux de nos prédécesseurs ont porté sur la comparaison entre les cas cliniques et ces deux éléments.

Nous avons pensé qu'il serait intéressant aussi de les comparer avec les réactions sérologiques que nous avons pu pratiquer pour juger de leur valeur respective et aussi pour tâcher d'apporter dans l'appréciation de la valeur pronostique du quotient S/G et de l'hyperglobulinémie un caractère mathématique et impersonnel, facilement contrôlable.

Les réactions que nous avons étudiées sont : le pouvoir agglutinant, la déviation du complément, le pouvoir bactéricide. Nous aurions été heureux de faire intervenir aussi la sédimentation globulaire, si bien étudiée par CORDIER et son élève DESGEORGES. Les circonstances dans lesquelles nos sérums étaient prélevés ne nous l'ont pas permis.

En vue de l'étude du coefficient S/G, nous avons classé les cas de notre statistique en deux groupes. Ceux dont le quotient S/G était supérieur à 1, et comportait une valeur pronostique plutôt favorable et ceux dont le quotient inférieur à 1 était d'une diagnose défavorable.

Nous aurions pu, comme l'a fait justement ACHARD, diviser nos cas en pronostiques très favorables quotient $> 1,2$, en cas moins favorables entre $1,2$ et 1 , en cas défavorables entre 1 et $0,8$ et en cas très défavorables $< 0,8$.

Tout en étant sans doute plus proche de la réalité des faits, cette manière de procéder aurait rendu l'étude des pourcentages plus sujette à caution, en raison du petit nombre de cas qu'aurait comporté chaque série. Elle aurait enfin, en rendant la comparaison plus complexe, rendu moins saisissante les chiffres comparatifs obtenus. Donc, quitte à serrer la réalité de moins près, nous avons préféré être plus schématique.

Nos tableaux ainsi établis comportent :

16 cas de quotient S/G avec une signification favorable :

11 cas où cette signification était défavorable.

Pour l'étude de l'hyperglobulinémie nous avons adopté une classification différente. Nous avons, en effet, classé nos cas en favorables et défavorables par rapport au D. C., au P. A. et au P. B. et à la clinique.

Le taux moyen des globulines a été calculé pour chacune de ces catégories et nous a permis ainsi d'utiles comparaisons :

Les moyennes ainsi obtenues ne sont pas l'expression de la vérité, mais sont utiles pour donner une idée sur le sens des résultats.

A. — ETUDE DE LA VALEUR PRONOSTIQUE DU QUOTIENT SÉRINE/GLOBULINE.

1° *Comparaison avec le pronostic clinique.*

Les malades ont été étudiés pendant dix mois pour la plupart, l'appréciation clinique portée sur chacun d'eux est non pas un pronostic à priori, mais est basée sur l'évolution connue de ces différents cas. Ainsi étudiés nos

cas peuvent être classés sous trois rubriques : des cas mauvais qui sont à peu près tous des cas où le décès est survenu ; des cas moyens, qui sont des formes de tuberculoses bilatérales dont l'évolution s'est faite d'une manière défavorable pendant ces dix mois et dont la plupart rentreraient sans doute à brève échéance dans les cas mauvais ; enfin, les cas favorables qui sont pour la majeure partie des malades traités par la méthode du pneumothorax ou des sujets faiblement atteints et en voie de guérison. (Voir tableau A.)

Parmi les 16 cas où le quotient $S/G > 1$ avait une signification pronostique favorable, nous relevons 9 cas, soit 58 % de bonnes évolutions, 4 cas d'évolutions moyennes, soit 25 %, enfin 2 décès, soit 13 % ; 1 cas perdu de vue est à éliminer.

Parmi les cas où la signification pronostique du quotient < 1 était défavorable, nous relevons 4 décès, soit 36 % ; 3 cas d'évolution moyenne, soit 17 % ; enfin 4 cas de bonnes évolutions, soit 36 %.

Si l'on considère que le groupe des cas mauvais et des cas moyens est à grouper comme cas défavorables, ce qui ressort des explications que nous avons données, on se rend compte que dans l'ensemble les quotients S/G supérieurs à 1 ont eu une majorité de bonnes évolutions, alors que la plupart des cas où le quotient est inférieur à 1, ont mal évolué. Plus saisissant encore sont les chiffres que l'on peut obtenir (voir tableau A3), en additionnant d'une part les cas où la valeur pronostique du quotient S/G a cadré avec l'évolution clinique et d'autre part, ceux où il y a discordance. En effet, dans 62 % de nos observations la valeur pronostique du quotient

S/G a été vérifiée par la bonne ou mauvaise évolution clinique qu'il indiquait ; les cas de discordance ne sont que de 38 %.

*2° Comparaison avec la séro-agglutination
de S. Arloing et P. Courmont.*

Notre Maître, M. le Professeur P. COURMONT, a montré dans une statistique classique sur la pleurésie séro-fibrineuse que la séro-agglutination représente une réaction de défense et que l'élévation de son taux comporte une valeur pronostique favorable. Ces faits se vérifient chaque jour en ce qui concerne la séro-agglutination pratiquée avec le sérum sanguin des tuberculeux pulmonaires. Récemment encore, CORDIER et DESGEORGES ont pu le mettre en évidence.

Nous avons admis qu'il fallait attacher au séro-prognostic une signification favorable lorsqu'il est égal ou supérieur au taux de ± 20 . Par contre, au-dessous de ce chiffre, les agglutinations à +5 et à +10 ont la signification d'une défense insuffisante et parlant d'un pronostic défavorable.

Il faut remarquer cependant qu'un taux d'agglutination moyen ou faible correspond dans plusieurs de nos observations à des tuberculeux cliniquement guéris et où par conséquent le taux d'agglutination n'est plus que le résidu d'une agglutination plus forte qui a dû exister au moment de l'évolution d'ailleurs favorable de la maladie. En réalité, nous devrions défalquer ces cas à séro-agglutination faible du nombre des cas dont l'agglutination est faible ou moyenne au cours même de la tuberculose évolutive.

Ainsi l'observation 27 du tableau B concerne un sujet complètement guéri d'une très légère tuberculose hémoptoïque.

Partant de ces bases, nous avons vu (voir tableau B 1), que dans les 16 cas où le quotient S/G était > 1 , il coïncidait dans 10 cas, soit 62 % avec un séro-pronostic favorable, alors qu'il n'était en contradiction que 6 fois, soit 37 % des cas avec la séro-agglutination.

Nous ne possédons que 6 observations où le quotient était inférieur à 1 et où le séro-pronostic a été étudié (voir tableau B 2). Ce quotient de prognose défavorable coïncidait avec 4 cas d'agglutination faible, soit 66 %, alors qu'il n'était en contradiction qu'avec 2 cas d'agglutination forte, soit 33 %.

Ainsi, sur un total de 22 cas (voir tableau B 3), où nous avons pu comparer le séro-pronostic de la tuberculose avec la valeur pronostique du quotient protéique, nous voyons que ces réactions cadrent dans 64 % des cas et ne sont en contradiction que dans 36 % des cas.

3° Comparaison avec la déviation du complément en présence de l'antigène de Besredka.

Cette réaction comporte 4 tubes lorsqu'elle est franchement positive, la déviation du complément est observée dans la totalité des tubes et chiffrée par D. C. = +4. Par contre, elle peut ne se faire que dans les tubes 1, 2 ou 3, ce que nous chiffrons par D. C. = +1, +2, +3.

Il est de notion classique qu'une réaction de déviation du complément franchement positive indique une tuberculose franchement en évolution et qu'elle a une signifi-

cation nettement défavorable. Par contre, lorsque la déviation ne se fait que dans les tubes 1, 2 ou 3, il s'agit de cas où l'on peut considérer l'infection comme moins active et d'un pronostic plus favorable. A plus forte raison dans les cas où la D. C. est égale à 0, mais nous n'avons aucun de ces cas.

Nous avons donc admis qu'il fallait classer les cas de D. C. +4 comme étant d'un pronostic défavorable alors que les cas D. C. = 1, 2, 3 devaient leur être opposés comme meilleurs.

Parmi nos malades dont le quotient S/G (tableau C1) était > 1 , nous avons étudié la D. C. dans 8 observations. Dans 5 d'entre eux, soit 62 %, la D. C. avait une signification favorable cadrant avec ceux du quotient, 3 cas seulement étaient en contradiction, soit 37 %.

Parmi les cas où le quotient S/G était < 1 (tableau C2), nous n'avons étudié la D. C. que dans 3 cas : 2 fois, soit 66 %, la signification défavorable et la D. C. cadrait, 1 fois seulement, soit 33 %, la D. C. favorable était en contradiction avec le quotient bas.

Au total (tableau C3), nous voyons que sur les 11 cas étudiés, les pronostics du quotient cadrent dans 63 % des cas avec les indications données par la D. C. et n'est donc en discordance que dans 37 % des cas.

4° Comparaison avec le pouvoir bactéricide du sérum à l'égard du bacille de Koch.

MM. P. COURMONT et H. GARDÈRE [124-125], reprenant des travaux dans lesquels M. le Professeur COURMONT [124] avait démontré dès 1898 l'existence du P. B. des épanchements pleuraux à l'égard du bacille de Koch,

ont montré dans une série de publications échelonnées de 1926 jusqu'à ce jour : 1° qu'il existe un rapport entre l'évolution clinique des pleurésies séro-fibrineuses et leur P. B. ; 2° que le sang de sujets tuberculeux avait un pouvoir bactéricide à l'égard du bacille de Koch et qu'il existait également un rapport entre l'évolution clinique de la tuberculose pulmonaire et le P. B. du sang, qui a donc, d'après ces auteurs, une certaine valeur pronostique.

Le P. B. a été dosé suivant la technique de ces auteurs. Nous allons rappeler brièvement comment il faut interpréter les chiffres donnés par ces dosages.

Le P. B. est caractérisé par une échelle dont les échelons sont : 0+1, +2, +4, +8. Les P. B. de 0, 1 et 2, sont considérés comme faibles. Nous rappellerons que le chiffre 2 est celui qui caractérise le sang normal de l'homme et du cobaye. Les chiffres 4 et 8 sont des chiffres de P. B. fort que l'on observe chez certains tuberculeux.

La valeur pronostique de cette réaction est la suivante : lorsque chez un tuberculeux en évolution le P. B. reste au chiffre de l'homme normal ou même baisse à 1 ou 0, il y a un indice de non résistance à la tuberculose, qui comporte un pronostic fâcheux. Quant, au contraire, le P. B. s'élève à +4 ou +8, c'est un indice de résistance de l'organisme, le pronostic est favorable.

Il faut bien savoir qu'un P. B. élevé n'est pas une propriété définitivement acquise du sérum, mais que lorsque le sujet cicatrise ses lésions et approche de la guérison complète, le P. B. redescend à celui de l'homme normal. Ainsi l'élévation du P. B. est à la fois une réaction de

défense et une réaction d'infection ; le P. B. participe donc à la fois de la séro-agglutination, réaction de défense et de la déviation du complément, réaction d'infection. Il était nécessaire de connaître cette interprétation des chiffres donnés par l'étude du P. B. avant d'entrer dans l'étude comparative du P. B. et du quotient S/G que nous allons entreprendre.

Sur les 16 cas où nous avons trouvé (tableau D1) un quotient S/G > 1 , nous notons un P. B. fort 10 fois, soit 63 % ; faibles ou moyens, 6 fois, soit 37 %.

Ces 6 cas de P. B. faible (tableau D2) demandent à être interprétés : 5 d'entre eux sont des cas de tuberculose pulmonaire qui ont cessé d'être évolutifs, ce sont les observations 12, 16, 18, 23 et 24.

En effet, si nous faisons abstraction des renseignements cliniques, la simple observation du taux de la sérine et de la globuline dans ces cas montre qu'il s'agit de sujets chez lesquels l'équilibre protéique est redevenu celui d'un individu normal. Le quotient S/G étant supérieur à 1,1, la quantité de globulines est retombée à un chiffre absolument normal ; la quantité de sérine est élevée. Il est donc normal que le P. B. chez de semblables sujets soit revenu au chiffre que l'on trouve chez l'homme sain ou guéri, puisque l'élévation du P. B. n'existe que tant que l'infection persiste.

Par conséquent, sur les 6 cas de discordance apparente entre le P. B. et le quotient S/G, les 5 cas sont en réalité des cas de concordance. Il faut donc admettre que pour les 16 cas où le quotient est > 1 , 1,5, soit dans 92 % des cas, il y a concordance avec les données du P. B. et une seule fois, soit dans 6 %, désaccord.

Sur les 9 cas restants où le quotient S/G a été inférieur à 1, nous notons 4 cas, soit 4,6 % où le P. B. faible cadrerait avec le mauvais pronostic protéinique et 5 cas, soit 64 %, où le P. B. est resté fort.

Au total (tableau D3), sur 25 cas où le P. B. et le quotient protéinique ont été étudiés comparativement, il y a eu concordance entre ces deux réactions dans 80 % des cas et discordance dans 20 % des cas.

B. — ETUDE DE LA VALEUR PRONOSTIQUE DU TAUX DES GLOBULINES.

D'après les recherches que nous avons pratiquées sur l'homme normal et sur les animaux normaux, le taux des globulines est de 30 à 35 grammes par litre de sérum (chiffres qui sont sensiblement les mêmes que ceux indiqués par les auteurs).

L'élévation du taux des globulines est observée dans un grand nombre d'affections très diverses (maladies infectieuses et en particulier tuberculose, œdèmes, hypertension, défaillance, cirrhoses, etc.).

D'une manière générale, cette hyperglobulinémie est considérée comme étant d'un pronostic défavorable. ACHARD, DUFOURT, l'ont également montré en ce qui concerne la tuberculose.

L'hyperglobulinémie a été retrouvée par nous-même chez les cobayes tuberculeux et dans les sérums des chevaux tuberculeux qui nous ont été obligeamment fournis par le Professeur G. PETIT et KFOURI.

L'augmentation du taux des globulines apparaît comme un fait général dans la tuberculose, mais elle n'est

pas spécifique. Est-elle dans les maladies infectieuses en rapport avec des phénomènes d'immunisation ? On ne peut pas affirmer que non, car nous rappellerons ici que nous avons trouvé dans les immunsérums antitétaniques, antidiphthériques, antipneumococciques, un taux élevé de globulines. De plus, les sérums désalbuminés où seules les globulines persistent, possèdent encore leurs propriétés immunisantes. Cependant, l'observation clinique montre que d'une manière générale, l'élévation du taux des globulines est un signe de gravité et que le pronostic s'assombrit avec elle. Ceci ressort très nettement de l'étude comparative que nous apportons.

Pour procéder à cette étude, nous avons groupé les cas où la clinique, la séro-agglutination, la déviation du complément, le pouvoir bactéricide, indiquaient une bonne ou une mauvaise évolution de la maladie. Nous avons calculé pour ces différentes catégories le taux moyen des globulines, ce qui nous a permis pour chaque catégorie d'opposer le taux des globulines dans les cas où le pronostic était favorable au taux des globulines dans les cas à mauvais pronostic.

1° Rapport entre les globulines et l'évolution clinique.

Nous relevons (tableau E1) 12 cas dans lesquels l'évolution clinique a été favorable, ce sont les cas 5, 8, 9, 11, 14, 15, 16, 18, 22, 23, 24, 27. Pour ces différents cas, le taux moyen de la sérine est de 44,6 et celui des globulines 36.

Dans 12 cas (tableau E2), où l'évolution clinique a été mauvaise, 1, 2, 3, 6, 7, 10, 17, 19, 20, 25, 26, 28, le taux de la sérine est de 45,1 et celui des globulines monte à

41,8, augmentation de 5 grammes sur le chiffre normal (Notons accessoirement que nous avons laissé le cas 21 de côté en raison de l'exagération du taux des globulines à 99,1 (?) vérifié par plusieurs dosages.)

2° Comparaison du taux des globulines avec le taux de l'agglutination.

Dans 11 cas (tableau F1), où le séro-pronostic était favorable, le taux moyen de la sérine était de 44 gr. 1, le taux moyen des globulines de 33 gr. 1, ce qui est un chiffre absolument normal.

A ces chiffres s'opposent les 10 cas (tableau F2), où le séro-pronostic était défavorable et où le taux des globulines était notablement augmenté. Le taux moyen de sérine était de 46,4, celui des globulines 40 gr. 9. Il est certain que ce taux de globulines serait encore plus élevé si nous avions exclu de cette statistique les cas où la séro-agglutination était peu élevée, car il s'agissait non pas de tuberculose grave, mais de tuberculose peu active ou guérie (voir plus haut).

3° Comparaison du taux des globulines avec la déviation du complément.

Dans 7 observations (tableau G1), où la D. C. donnait une indication favorable aux malades, le taux moyen de la sérine était de 46 grammes, celui des globulines de 34 gr. 1, chiffre normal. Dans les 5 cas (tableau G2), où la D. C. était franchement positive à +4, le chiffre est de 44 gr. 6, le taux moyen des globulines s'élève à 42 gr. 7.

4° *Comparaison du taux des globulines avec le pouvoir bactéricide.*

Dans 14 cas où le P. B. était élevé (tableau H1), nous voyons le taux moyen de la sérine à 44 gr. 51 et le taux des globulines s'élever à 38 grammes, ce qui est un chiffre très peu au-dessus de la normale et d'ailleurs 9 de ces cas ont un taux absolument normal (entre 27,1 et 36,8).

Dans 5 cas où le P. B. était égal à 2 avec indication pronostique défavorable, le taux de la sérine était de 43 grammes, le taux des globulines s'élevait à 45 grammes, chiffre supérieur de 10 grammes au chiffre normal des globulines et supérieur de 7 grammes au taux des globulines trouvé dans les cas où le P. B. était élevé. Un seul de ces cas sur 5 a un taux normal de 31,1. Un chiffre peut paraître anormal, c'est le taux de 40 gr. 05 trouvé pour les globulines dans les cas où le P. B. fort donnait un pronostic favorable, mais il faut se rappeler de ce fait que l'élévation du P. B. est non seulement une réaction de défense, mais encore une réaction d'infection, à cheval sur la séro-agglutination et la déviation du complément. Il en résulte que dans les cas de tuberculose atténuée ou guérie, le P. B. était seulement à +2 et qu'ainsi tous ces cas sont exclus du tableau groupant les cas où le P. B. donnait un pronostic favorable et où ils devraient en réalité se trouver. Il en est tout autrement dans les tableaux comparatifs avec la clinique, la déviation du complément, la séro-agglutination.

5° *Signification pronostique du taux des globulines.*

Par l'exposé de ce chapitre, on voit que la signification péjorative qu'ACHARD, DUFOUT, P. COURMONT, H. GARDÈRE et nous-même [126] ont attaché à l'augmentation du taux des globulines dans la tuberculose est amplement vérifiée par la comparaison faite du taux des globulines dans les cas où la clinique et les réactions sérologiques indiquaient un pronostic favorable ou défavorable.

En effet, nous trouvons une grosse différence du taux des globulines entre les cas où le pronostic s'opposait. Une comparaison globale le démontre. Dans les cas favorables au point de vue clinique, le taux des globulines est de 37,7, dans les cas défavorables, 50,1.

Dans les cas où le séro-pronostic est bon, il est de 31,1, dans ceux où il est mauvais, de 40,9.

Dans les cas de tuberculose évolutive où le P. B. est fort, il est de 40,05, mais dans les cas de tuberculose évolutive où le P. B. est faible ou moyen, il monte à 45,24.

Enfin, dans les cas où la déviation du complément donne une indication favorable au malade, il est de 34,1, alors que lorsqu'elle donne une indication défavorable, il monte à 41,79.

C. — TABLEAUX ET CONCLUSIONS.

Nous rapportons ci-dessous les tableaux qui nous ont servi dans l'étude comparative du protéino-pronostic de la tuberculose, avec l'évolution clinique, le pouvoir agglutinant du sérum, la déviation du complément, le pouvoir bactéricide

TABLEAU A. — *Comparaison du quotient protéique avec les cas cliniques.*

1. — Cas où S/G > 1.		2. — Cas où S/G < 1.	
Cas	Clinique	Cas	Clinique
N ^{os} 7	décès.	N ^{os} 1	décès.
11	favorable.	2	décès.
12	?	3	moyen.
14	favorable.	4	favorable.
15	favorable.	5	favorable.
16	favorable.	6	décès.
17	décès.	8	favorable.
18	favorable.	9	favorable.
19	moyen.	10	décès.
22	favorable.	20	moyen.
23	favorable.	21	moyen.
24	favorable.		
25	moyen.		RÉSUMÉ :
26	moyen.	Cas mauvais : 4, soit.	36 %.
27	guéri.	Cas moyens : 3, soit.	27 %.
28	moyen.	Cas bons : 4, soit.	36 %.

RÉSUMÉ :

Cas mauvais : 2, soit. 13 %.

Cas moyens : 4, soit. 25 %.

Cas bons : 9, soit. 58 %.

3. — Comparaison avec la clinique.

Concordance : 9 + 7 = 16 cas, soit..... 62 %.

Discordance : 6 + 4 = 10 cas, soit..... 38 %.

TABLEAU B. — *Comparaison du quotient protéique avec l'agglutination.*

1. — Cas où $S/G > 1$.		2. — Cas où $S/G < 1$.	
Cas	Agglutination	Cas	Agglutination
N ^{os} 7	+10	N ^{os} 3	+ 5
11	+20	5	+20
12	+ 5	6	+ 5
14	±40	9	+10
15	+ 5	20	+10
16	+10	21	+40
17	±20		
18	±20		
19	±40		
22	±40		
23	+40		
24	+20		
25	±20		
26	+20		
27	± 5		
28	+10		

RÉSUMÉ :

Agglutination :

Cas à +5+10=4, soit 66 %.

Cas à ± 20 + 20 + 40 = 2,
soit 33 %.

RÉSUMÉ :

Agglutination :

Cas à +5+10=6, soit 37 %.

Cas à ± 20 + 20 + 40 = 10,
soit 62 %.

3. — Comparaison avec l'agglutination.

Concordance : 10 + 4 = 14 cas, soit..... 64 %.

Discordance : 2 + 6 = 8 cas, soit..... 36 %.

TABLEAU C. — *Comparaison du quotient protéique
avec la déviation du complément.*

1. — Cas où $S/G > 1$.		2. — Cas où $S/G < 1$.	
Cas	D. C.	Cas.	D. C.
N ^{os} 7	+4	N ^{os} 6	+4
11	+4	9	+3
14	+3	20	+4
15	+3		
16	+1		
17	+4		
18	+2		
24	+2		
28	+2		

RÉSUMÉ :

D. C. : (+4)=2, soit 66 %.

D. C. : (+ 1 + 2 + 3) = 1,
soit 33 %.

RÉSUMÉ :

D. C. : (+4)=3, soit 37 %.

D. C. : (+ 1 + 2 + 3) = 5,
soit 62 %.

3. — Comparaison avec la déviation complément.

Concordance : $2 + 5 = 7$ cas, soit..... 63 %.

Discordance : $3 + 1 = 4$ cas, soit..... 36 %.

TABLEAU D. — *Comparaison du quotient protéique
avec le pouvoir bactéricide.*

1. — Cas où $S/G > 1$.		2. — Cas où $S/G < 1$.	
Cas	P. B.	Cas	P. B.
N ^{os} 7	+4	N ^{os} 1	+4
11	+8	2	+2
12	+2	3	+2
14	+4	5	+2
15	+4	6	+2
16	+2	8	+4
17	+2	9	+2
18	+2	10	+4
19	+4	20	+4
22	+4		
23	+2		
24	+2		
25	+4		
26	+4		
27	+4		
28	+4		

RÉSUMÉ :

P. B. fort : 4, soit 44 %.

P. B. faible : 5, soit 56 %.

RÉSUMÉ :

P. B. fort : 10, soit 63 %.

P. B. faible : 6, soit 37 %.

Après interprétation du

P. B. +2 :

15 concordances, soit 92 %.

1 discordance : soit 6 %.

3. — Comparaison avec le pouvoir bactéricide.

Concordance : $15 + 5 = 20$ cas, soit..... 80 %.

Discordance : $1 + 4 = 5$ cas, soit..... 20 %.

TABLEAU E. — *Comparaison du taux des globulines et de la clinique.*

1. — Cas favorables.			2. — Cas moyens ou mauvais		
Cas	Sérine	Globulines	Cas	Sérine	Globulines
N ^{os} 5	38,2	48,2	N ^{os} 1	32,6	41,4
8	42,6	49,1	2	44,5	52,7
9	38,9	41	3	46,2	48,3
11	40,8	35	6	40,5	51,3
14	52,6	33,4	7	56,9	50,35
15	49,2	34	10	45,8	50,4
16	49,5	32,3	17	45,9	31,1
18	41,9	33,7	19	44	27,1
22	53,4	33,9	20	39,3	46,2
23	42	29,5	25	41,9	31,8
24	45,7	29,5	26	39,3	36,7
27	41,2	36,8	28	44,6	35,3
Moyenne : 44,6 36			Moyenne : 45,1 41,8		

En résumé : les globulines sont normales dans les cas favorables et élevées dans les cas moyens ou mauvais.

TABLEAU F. — *Comparaison du taux des globulines et du pouvoir agglutinant.*

1. — Cas à P. A. favorable (+ 20 + 40).		2. — Cas à P. A. défavorable (+ 5 + 10).	
Sérine	Globulines	Sérine	Globulines
38,2	42,8	46,2	48,3
40,8	35	40,5	51,3
52,6	33,4	56,9	50,3
45,9	31,1	38,9	41
41,9	33,7	58,2	33,9
44	27,1	49	34
53,4	33,9	49,5	32,3
42	29,5	39,3	46,2
45,7	29,5	41,2	36,8
41,9	31,8	44,6	35,3
39,3	36,7		
Moyenne : 44,1	33,1	Moyenne : 46,4	40,9

TABLEAU G. — *Comparaison du taux des globulines et de la déviation du complément.*

1. — D. C. = + 1 + 2.		2. — D. C. = + 3 + 4.	
Sérine	Globulines	Sérine	Globulines
38,9	41	40,5	51,3
52,6	33,4	56,9	50,35
49,2	34	40,8	35
49,5	32,3	45,9	31,1
41,9	33,7	39,3	46,2
45,7	29,5		
44,6	35,3		
Moyenne : 46	34,1	Moyenne : 44,6	42,7

TABLEAU H. — *Comparaison du taux des globulines et du pouvoir bactéricide.*

1. — P. B. = + 4 + 8 (favorable).		2. — P. B. = + 2 (défavorable).	
Sérine	Globulines	Sérine	Globulines
32,6	41,4	44,5	52,7
56,9	50,35	46,2	48,3
42,6	49,1	38,2	42,8
45,8	50,4	40,5	51,3
40,8	35	45,9	31,1
52,6	33,4		
49	34		
44	27,1		
39,3	46,2		
53,4	33,9		
41,9	31,8		
39,3	36,7		
41,2	36,8		
44,6	35,3		
Moyenne : 44,5	38,7	Moyenne : 43	45,2

Il s'en dégage les conclusions suivantes :

Le quotient S/G a cadré avec l'évolution clinique des malades observés pendant six mois dans 62 % des cas ; il n'a été en désaccord que dans 38 %, est-ce à dire que l'on puisse parler de protéino-pronostic ?

Pour DUFOUT, le quotient S/G indique seulement l'état du malade au moment où le sang a été prélevé, il ne peut donc faire prévoir l'évolution de celui-ci que dans la mesure où la constatation de l'état du malade permet d'en prévoir l'avenir, sans apporter un élément spécial indiquant la résistance du sujet à l'évolution de la maladie. A cet égard, il est difficile de conclure, il semble bien que la plupart des réactions sérologiques aient ce défaut de faire plutôt le point de l'état du malade que d'indiquer son mode de réaction personnel. Il est vraisemblable que le quotient S/G est dans le même cas, indiquant l'état de déchéance ou de non déchéance de l'organisme. Il n'en reste pas moins que l'on peut parler de protéino-pronostic, car dans la mesure où le quotient S/G aidera à fixer l'état fonctionnel du malade, il permettra de préciser l'avenir qui lui est réservé. Pour le quotient S/G, comme pour tous les autres éléments de pronostic de la tuberculose, il faut admettre qu'il n'est qu'un élément du faisceau d'arguments que constitue le clinicien pour établir le pronostic de la maladie.

La valeur du quotient S/G est vérifiée par sa comparaison avec d'autres réactions sérologiques. Bien plus, il semble qu'à son tour il leur apporte un tribut et qu'il démontre aussi la valeur de ces réactions auxquelles nous l'avons comparé. Nous le voyons cadrer avec le séro-

pronostic de S. ARLOING et P. COURMONT dans 64 % des cas étudiés, être en opposition dans 36 % des cas. Nous voyons enfin qu'il cadre aussi avec les indications du P. B. de P. COURMONT et H. GARDÈRE dans 77 % des cas, être discordant avec lui dans 23 % des cas.

L'épreuve que nous avons fait subir au protéino-prognostic nous paraît à son avantage et montre qu'il doit être admis en bonne place à côté des réactions sérologiques de la tuberculose.

On peut donc dire schématiquement qu'il faut considérer le quotient S/G comme d'un pronostic d'autant plus favorable qu'il est plus élevé. On pourra avec ACHARD, classer les cas en supérieurs à 1,2, très favorable groupant des malades faiblement atteints ou guéris, comme le montrent nos tableaux, des cas entre 1 et 1,2 de tuberculose de bon pronostic, des cas entre 1 et 0,80 d'un pronostic défavorable. Enfin, des cas au-dessous de 0,70, d'un pronostic très défavorable.

Il est facile, au point de vue mnémotechnique, de retenir que le chiffre 1 est la borne frontière qui paraît séparer le pronostic favorable du pronostic défavorable.

L'abaissement du quotient S/G dans la tuberculose est surtout en rapport avec l'élévation du taux des globulines. Comme ACHARD l'a montré, cette élévation est indépendante de la fièvre et de l'expectoration, elle paraît en rapport avec la déchéance organique des tuberculeux, peut-être aussi avec les résorptions, comme tend à le montrer l'étude du sérum des animaux ayant reçu des injections de toxines.

Le taux des globulines s'est montré en moyenne élevé dans les cas où l'évolution clinique a été mauvaise, puisqu'il est en moyenne de 37 gr. 7 pour les cas favorables et 50 grammes pour les cas défavorables.

L'élévation du taux des globulines cadre aussi avec le pronostic sérologique dans la plupart des cas.

V. — SYPHILITIQUES

Les modifications des protéines du sérum au cours de la syphilis sont d'ordre quantitatif et d'ordre qualitatif. Nous examinerons d'abord ces dernières et le rôle qu'elles paraissent jouer dans les réactions sérologiques de la maladie.

MODIFICATIONS D'ORDRE PHYSICO-CHIMIQUE.

L'état physico-chimique du sérum sanguin est modifié, chez les syphilitiques. La structure micellaire change : PEYRE ayant examiné à l'ultramicroscope cent échantillons de sang destinés à la réaction de Wassermann, a vu que les sérums à granulations homogènes et fines correspondaient tous aux réactions négatives, tandis que les sérums aux architectures variables révélaient soit des réactions positives, soit des réactions anti-complémentaires ; parfois même dans ces cas, les granulations semblent s'agglutiner, réalisant un début de floculation micellaire.

KOPACZEWSKI [51] a établi l'intervention de la charge électrique des globulines dans les sérums à réactions positives. Il y voit une preuve de l'origine colloïdo-clastique du choc arséno-benzolique. C'est, en effet, avec les modifications micellaires, avec l'augmentation de la tension superficielle et la diminution de la viscosité du sérum que KOPACZEWSKI a également constaté l'indice d'une prédisposition à la floculation. Expérimentalement, MISCH a démontré que le sérum des syphilitiques est plus approprié à provoquer des phénomènes de choc floculant, chez des cobayes nouveaux, qu'un sérum humain normal.

Ces modifications physico-chimiques du sérum du syphilitique semblent être à la base des réactions sériques de cette maladie.

Les travaux de LEVADITI, MARIE et YAMANOUCHI, en 1907, ont établi que dans la réaction de Wassermann, la valeur de l'antigène n'est pas en rapport avec la présence ou l'absence de tréponèmes dans le foie utilisé pour sa préparation, puisqu'on pouvait, sans changer de résultat, remplacer dans la réaction l'extrait de foie syphilitique par de l'extrait de foie normal. Dès lors, la réaction de Wassermann ne pouvait plus s'expliquer par une réaction spécifique des antigènes et des anticorps, contrairement à ce qu'on avait admis, jusqu'alors, par analogie avec d'autres réactions antigène-anticorps. Les travaux de LEVADITI et de ses collaborateurs ont été confirmés et complétés par les recherches de nombreux expérimentateurs.

VOGE [97], dans une étude sur les propriétés colloïdales du sérum, montre que les sérums normaux et syphilitiques se comportent différemment vis-à-vis du sol de benjoin. Les seconds présentent une zone de précipitation que ne fournissent pas les sérums normaux qui paraissent en relation avec une substance indéterminée, conférant à ces protéines une charge positive, les rendant instables en présence du sol de benjoin chargé négativement.

Le sérum normal, chauffé à 55° pendant 90 minutes, subit peu de changement à ce point de vue, alors que dans les mêmes conditions le sérum syphilitique perd ses propriétés précipitantes et ne se différencie plus du sérum normal. La substance anormale du sérum syphi-

litique est associée à la fraction euglobuline. L'addition au sérum normal de très petites quantités de protamines lui confère les propriétés précipitantes du sérum syphilitique, qu'un chauffage lui fait perdre comme à ce dernier (VOGE).

Le sérum syphilitique «flocule» avec facilité et suivant un rythme spécial, lorsqu'il est mis en présence de certaines suspensions colloïdales. Sur ces phénomènes de floculation sont basées un certain nombre de réactions proposées pour le diagnostic de la maladie. Les procédés de SACHS et GEORGI, VERNES, etc., suppriment tous les réactifs complexes de la réaction de Wassermann.

L'idée de la floculation comme cause de la réaction de WASSERMANN est acceptée par de nombreux auteurs. Le mécanisme de cette floculation est d'ailleurs diversement interprété.

Une explication purement chimique, colloïdale, les séroréactions, attribue à la « labilisation » des globulines du sérum du fait de la maladie, le rôle le plus important dans le déterminisme de celle-ci ? L. BORV a vu qu'en remplaçant, dans le système de la réaction, le sérum spécifique par une solution de globulines de cheval, il arrivait, pour un taux déterminé de globulines, à obtenir un résultat positif; en augmentant progressivement les doses de globulines, il obtenait tous les degrés de l'échelle colorimétrique de VERNES. La sérine jouerait également un rôle important mais bien moins spécifique ; son excès arrive, comme celui des globulines, à faire dévier le complément ; mais, tandis que la présence de l'antigène est indispensable pour cette déviation lorsqu'on utilise une solution de globulines, la présence de l'antigène est

indifférente au phénomène lorsque le sérum est remplacé par une solution de sérine. Souvent d'ailleurs les sérums lactescents, hyperalbumineux, sont anticomplémentaires, c'est-à-dire dévient d'eux-mêmes le complément en dehors de la présence de l'antigène. KOPACZEWSKI KAPSENBERG [142], BIRCHER et MAC FARLAND [112] ont confirmé ces résultats.

De même, on peut en labilisant les globulines, transformer des réactions négatives en réactions positives ; ainsi on obtient ce résultat par le vieillissement du sérum de quelques jours, en même temps que l'on constate un début d'agglomération micellaire irréversible (KOPACZEWSKI) ; on l'obtient par l'agitation, le contact avec des poudres inertes (kaolin), des suspensions microbiennes, par l'addition de traces d'éther, de chloral, d'acide. Ces substances modifient la tension superficielle du sérum et la stabilisent. La formol-gélification des sérums spécifiques tient aussi à un état colloïdal différent de celui des sérums normaux.

Ces constatations montrent que les modifications physico-chimiques des protéines sériques des syphilitiques ont un rôle dans le déterminisme des réactions de Wassermann et de floculation.

MODIFICATIONS CHIMIQUES QUANTITATIVES.

Peu de travaux ont été faits sur les variations de l'équilibre protéique du sérum des syphilitiques. D'après quelques auteurs, le taux des protéines totales reste normal, celui des globulines serait, au contraire, augmenté d'après ROWE, BIRCHER et MAC FARLAND [112] ; BORY et GUÉRI-

THAULT ne trouvent pas de modifications dans les sérums syphilitiques. GIRARD ne constate pas de variations sensibles chez les malades non traités, mais après thérapeutique arsénobenzolique, une diminution du rapport globuline/sérine correspond à une diminution des globulines. Récemment, SEZARY et MARTINET [165] ont montré que chez les syphilitiques à la période secondaire, le taux des protéines totales du sérum est normal, mais il existe d'une façon constante un abaissement du quotient sérine-globuline aussi marqué que dans la néphrose lipoidique. Sous l'influence d'un traitement suffisant, ce quotient remonte vers la normale, ses variations paraissent indépendantes de la réaction de Wassermann. L'étude des albumines sériques peut donc être intéressante pour la conduite du traitement dans la syphilis secondaire.

Mais aucun travail d'ensemble sur l'équilibre protéique dans la syphilis aux différentes périodes de la maladie n'a jamais été fait. Avant de donner les résultats obtenus, nous allons insister sur le rôle des globulines dans la réaction de Wassermann. KAPSENBERG insiste sur le fait qu'il a réussi à isoler des globulines par dialyse de sérum syphilitique et à obtenir avec ces corps une réaction de Bordet-Wassermann positive.

L'évaluation des protéines des sérums a été le point de départ de plusieurs méthodes de sérodiagnostic de la syphilis. Rappelons quelques-unes de ces méthodes.

Celle de KLAUSNER consiste dans la précipitation des globulines par l'eau distillée. La formation d'un précipité dans les quinze heures est toutefois dénuée de toute spécificité. BRUCK a décrit une méthode à l'acide azoti-

que en diluant dans l'eau distillée le précipité des sérums obtenu par l'acide azotique ; on constate qu'à une certaine dilution le précipité se dissout dans les cas de sérums normaux, tandis qu'à la même dilution une partie du précipité des sérums syphilitiques reste non dissoute. Cette réaction n'est ni sûre ni spécifique (RUBINSTEIN et MAZOT).

BRUCK étudia l'action de l'alcool, de l'acide lactique, de l'acide oléique, des acides biliaires, sur la précipitation des globulines sériques. Toutes ces méthodes ne permettent pas l'appréciation de résultats nets. Il est souvent impossible de trouver la limite entre la floculation nette des sérums syphilitiques et la floconisation assez appréciable des sérums normaux.

La nature chimique des substances du sérum syphilitique fournissant une réaction de fixation positive, a été l'objet de nombreuses recherches qui ont porté surtout sur les lipoïdes et sur les protéines du sérum.

Nous ne nous occuperons que de ces dernières.

LANDSTEINER et MÜLLER précipitent les globulines des sérums normaux ou syphilitiques par l'acide carbonique et constatent que les globulines du sérum syphilitique sont plus empêchantes que les globulines du sérum normal. Pour BAUER et HIRSCH, la réaction de Wassermann est obtenue par le précipité obtenu par la dialyse des sérums (globulines + nucléoprotéides). Ce n'est toutefois pas la quantité absolue des globulines de sérums dialysés qui provoque la réaction de fixation. Des sérums normaux, riches en globulines, donnent un Wassermann négatif. Tandis que des sérums syphilitiques, moins riches en globulines, fournissent un Wassermann positif.

FRIEDMANN émet l'hypothèse d'un antagonisme existant entre les albumines et les globulines des sérums. Dans les sérums normaux, le pouvoir des globulines de fixer l'alexine est annihilé par leurs albumines, dans l'infection syphilitique les globulines ne seraient pas influencées par les albumines. BORY a décrit des expériences dont les conclusions se rapprochent de celles de FRIEDMANN.

NOGUCHI [152] s'est spécialement occupé du rôle des globulines dans la réaction de Wassermann. Pour cet auteur, les globulines sont augmentées dans le sérum ou le liquide céphalo-rachidien des syphilitiques. Le parallélisme entre l'apparition d'un Wassermann positif et l'augmentation en globulines n'existe pas toujours. La richesse en globulines, ainsi que l'intensité de la réaction de Wassermann varient d'un spécimen à l'autre.

La conclusion que NOGUCHI tire de ces constatations est que, sans être générale, l'augmentation en globulines est le trait caractéristique des sérums syphilitiques. Il est intéressant de noter que sous l'influence du traitement (salvarsan), les globulines reviennent à l'état normal.

Un grand nombre d'auteurs concluent dans le même sens que NOGUCHI, sur le rôle primordial (quantitatif ou qualitatif) des globulines sériques.

Il est logique d'admettre, selon RUBINSTEIN [83] que la perturbation provoquée par l'intrusion du spirochète se porte sur la partie la plus labile du plasma sanguin, ses globulines, partie la plus facilement précipitable in vitro, par les agents chimiques. C'est d'ailleurs le cas de tous les anticorps. Il faut peut-être admettre que ce ne sont pas les globulines elles-mêmes qui représentent le facteur

spécifique des sérums, mais que celui-ci se fixe d'une façon mécanique sur les globulines lors de leur précipitation.

L'ensemble de faits que nous avons cités, les analogies qui existent entre les réactions antigénosériques et certaines actions mécaniques d'entraînement des globulines des sérums par de nombreux facteurs ayant comme conséquence l'obtention d'un Wassermann positif (HERZFELD et KLINGER [42]), prouvent que le rôle de l'antigène est de provoquer la précipitation des globulines instables du sérum syphilitique (RUBINSTEIN)

RECHERCHES PERSONNELLES.

Nous avons déterminé chez un certain nombre de syphilitiques, à différentes périodes de l'infection, l'équilibre protéique du sérum.

Dans l'appréciation des chiffres obtenus, nous avons considéré comme normaux la teneur en protéines totales comprise entre 72 et 80 grammes ; en sérine, entre 45 et 49 ; en globulines, entre 26 et 30, et les coefficients oscillant entre 1,4 et 1,8. Les chiffres obtenus en dessous et en dessus ont été considérés comme pathologiques.

TABLEAU XI. — *Syphilis primaire présérologique (1, 9, 35) et primaire sérologique.*

NOM	DATE	RÉSUMÉ DE L'OBSERVATION	PROTÉINES totales	SÉRUM	GLOBULINES	COEFFICIENT s/g
1. Daniel R..	21/1/30	Chancres syphilitiques du sillon balano-préputial B. W. —.	72,6	54,8	17,8	3,3
9. Julien R..	27/3/30	Syphilis primaire. B. W. —.	96	68,6	27,4	2,5
35. Rose G...	3/10/30	Syphilis primaire. B. W. —.	80,4	55,5	24,9	2,2
2. Albert M..	3/2/30	Accidents primitifs de la verge datant de 3 semaines Adénopathie syphiloïde nette. B. W. + +. Hecht + +.	73,2	45,9	27,3	1,68
8. Albert G..	6/3/30	Accidents primitifs du sillon balano-préputial. Tréponèmes constatés. B. W. légèrement +.	75,6	48,3	27,3	1,77
14. F....	26/5/30	Accidents primitifs sur phimosis. B. W. + +.	77,4	44,6	32,5	1,36
25. Ch....	3/7/30	Deux petits chancres syphilitiques du sillon. Tréponèmes constatés. B. W. + +.	89,6	51,7	37,9	1,36
32. Anastasie M...	1/10/30	Vul mineux phimosis. Chancres syphilitiques de la face interne du prépuce avec tréponèmes constatés. Accidents érosifs du gland. B. W. + + +.	84,8	51,2	33,6	1,52
34. Lucienne S....	2/10/30	Chancres syphilitiques du vagin. Adénopathie. Tréponèmes à l'ultra-microscope. B. W. + +	78,9	49,2	29,7	1,65

TABEAU XII. — *Syphilis secondaire non traitée.*

NOM	DATE	RÉSUMÉ DE L'OBSERVATION	PROTÉINES totales	SÉRINE	GLOBULINES	COEFFICIENT s/g
3. Marius S...	7/2/30	Syphilides secondaires papulo-érosives et ulcéreuses de la région génitale. Chancres passés inaperçus rien sur la peau ni à la bouche. B. W. + +.	73,8	45,1	28,7	1,56
5. Marcel S...	11/2/30	Chancres syphilitiques doubles du sillon balano-préputial. Accidents secondaires génitaux. B. W. légèrement +.	75,2	38,9	36,3	1,07
6. Henriette D...	13/2/30	Pas d'accidents cutanés. Accidents érosifs sur les deux petites lèvres. Plaques muqueuses sur la face interne de la joue gauche. Tréponèmes constatés au niveau des lésions vulvaires. B. W. + +.	65,6	39,3	26,3	1,49
7. Marius R...	13/2/30	Chancres syphilitiques du sillon balano-préputial remontant à 6 semaines. Adénopathie inguinale. Roséole nette. B. W. + +.	67,9	42,3	25,6	1,64
10. Anna P...	28/3/30	Adénopathie inguinale bi-latérale. Roséole. B. W. + +.	81,5	53,7	27,8	1,9
15. Joseph Q.	10/6/30	Accidents érosifs du gland. Ganglions inguinaux. Roséole. B. W. + +.	79,2	47,8	31,4	1,52
19. Max T....	11/6/30	Chancres syphilitiques de la région génitale. Roséole. B. W. + +.	89,8	51,3	38,5	1,33
24. Lap... ..	30/6/30	Adénite inguinale suspecte. Ganglions cervicaux. B. W. + +.	86,4	48,3	38,1	1,26
26. Marcelle R.	5/7/30	Syphilis remontant à 4 an 1/2. B. W. + +.	82,7	48,2	34,5	1,39
29. Alphonse B...	25/9/30	Accidents primaires datant d'un mois. Accidents cutanés secondaires sur tout le corps. B. W. + + +.	76,6	47,9	28,7	1,60
30. Raymond P...	24/9/30	Roséole généralisée confluyente aux membres inférieurs. Erosions vulvaires. B. W. + + +.	78,5	49,2	29,3	1,60
31. Francine P....	1/10/30	Syphilis secondaire chez une femme enceinte de 4 mois. B. W. + + +.	73	45,4	27	1,64
33. Claire C...	2/10/30	Roséole. Plaques hypertrophiques du voile du palais. Ganglions inguinaux droits. B. W. + + +.	85,5	50,8	34,7	1,46

TABLEAU XII bis. — *Syphilis secondaire récente sans accidents mais traitée* (20, 21).
Et syphilis ancienne traitée (16, 17, 18, 22, 23).

NOM	DATE	RÉSUMÉ DE L'OBSERVATION	PROTÉINES totales	SÉRINE	GLOBULINES	COEFFICIENT s/g
20. Bal.....	14/6/30	Syphilis primaire en juin 1929. Traitement régulier depuis. B. W. légèrement +.	82	48,6	33,4	1,45
21. Tr.....	14/6/30	Traitement régulier. Pas de traitement depuis 4 mois B. W. + +.	88,5	49,2	39,3	1,25
16. Bartholomé C...	10/6/30	B. W. —.	88,4	49,6	38,5	1,28
17. Jeanne B...	10/6/30	Syphilis datant de 9 ans régulièrement traitée. Pas de traitement depuis 2 ans. Actuellement pas d'accidents. B. W. —.	91	53,4	37,6	1,42
18. Emilie B...	10/6/30	Syphilis remontant à mai 1928. A cette date, chance de l'anus. Régulièrement traitée. Dernier traitement ter- miné le 8 avril 1930. B. W. —.	86,8	50,6	36,2	1,39
22. Eugénie M.	14/6/30	Traitement régulier tous les 6 mois. B. W. —.	90	52,4	37,6	1,39
23. Joséphine E...	14/6/30	Traitement régulier. Cependant pas de traitement depuis janvier 1926. B. W. —.	86,6	51,4	35,2	1,46

Il ressort de ces recherches :

1° A la période primaire pré-sérologique de la syphilis, il y a augmentation des protéines totales et de la sérine, abaissement ou maintien des globulines, diminution du coefficient sérine/globulines.

2° A la période primaire sérologique et à la période secondaire évolutive de la syphilis avant tout traitement, les résultats sont inconstants ; chez la plupart des malades, les taux de sérine, de globulines, de protéines totales et par conséquent le coefficient, sont normaux.

Dans les syphilis secondaires récentes sans accidents évolutifs et dans les syphilis anciennes, les unes et les autres antérieurement traitées, on note comme à la période pré-sérologique avant tout traitement, une augmentation des protéines totales et de la sérine, mais par contre une augmentation proportionnelle des globulines, partant un coefficient le plus souvent normal.

En somme, d'après nos recherches, il semble qu'à la période septicémique de la syphilis (syphilis primaire sérologique et syphilis secondaire avant tout traitement), il n'y ait pas de troubles constants dans les albumines du sérum. Par contre, à la période primaire présérologique avant le traitement, ainsi que dans les syphilis anciennement traitées, il y a des modifications importantes en ce qui concerne les albumines globales, partant sur la sérine et les globulines, également augmentées, elles ne touchent pas le quotient albumineux. A la période pré-sérologique de la syphilis, il y a augmentation de la sérine déterminant une élévation du quotient.

Il ne semble pas y avoir de rapport entre l'élévation du taux des globulines et la positivité de la réaction de Bordet-Wassermann. En faisant la moyenne des globulines de sérums donnant un Wassermann positif et de ceux donnant un Wassermann négatif, on ne trouve pas de différence marquée. Si les globulines agissent, c'est d'une façon qualitative.

VI. — LES IMMUNSÉRUMS

Nous avons vu qu'un très grand nombre d'affections avaient une répercussion sur l'équilibre protéique du sérum. On peut se demander s'il s'agit dans ces variations, qui sont surtout une élévation des globulines, d'une réaction de défense de l'organisme ou, au contraire, d'un témoignage de moindre résistance.

Nous nous sommes adressés aux immunsérums pour étudier les relations qui peuvent exister entre les albumines et les propriétés nouvelles qui apparaissent dans le sérum, dans la lutte de l'organisme contre les éléments nocifs étrangers. Nous avons envisagé les relations entre les anticorps et l'immunité.

De nombreux travaux ont déjà été faits sur cette question. Nous rappelons les principaux :

Les anticorps semblent liés à la fonction globulinique du sérum. Les antitoxines sont précipitées avec la globuline par le sulfate d'ammoniaque à saturation, par le sulfate de soude (PICKES [71]). Selon leur origine et vraisemblablement aussi selon la nature des antigènes auxquels ils sont spécifiquement appropriés, les divers anticorps semblent se comporter parfois un peu différemment vis-à-vis des réactifs précipitants ; ces différences seraient dues à des localisations variables des anticorps sur l'un ou l'autre des membres du groupe globuline (BORDET [118]).

En opérant sur les sérums antidiphtériques et antitétaniques du cheval, PICK fit intervenir la précipitation fractionnée par le sulfate d'ammoniaque ; il reconnut que l'antitoxine se retrouve en presque totalité dans la

pseudoglobuline. Toutefois, le résultat est différent si l'on étudie un sérum provenant de la chèvre ; c'est alors l'euglobuline que l'antitoxine accompagne. WIDAL et SICARD montrèrent que les agglutinines sont renfermées dans la globuline précipitée par le sulfate de magnésie. BÉCLÈRE, CHAMBON et MÉNARD reconnurent que les propriétés antivirulentes du sérum antivaccinal passent dans les globulines séparées par le sulfate d'ammonium. Les sensibilisatrices se comportent semblablement. Mais ces divers anticorps se répartissent inégalement entre l'euglobuline et la pseudoglobuline. D'après REDHAIN, c'est dans l'euglobuline que se concentrent les propriétés préventives du sérum antistreptococcique. D'après PICK, chez le cheval, les agglutinines actives vis-à-vis des microbes différents pourraient même avoir des destinées différentes, celles de l'immunsérum anticholérique semblant liées à l'euglobuline, celle de l'immunsérum antityphique se trouvant dans la pseudoglobuline.

Souvent les agglutinines, chez divers animaux, accompagnent l'euglobuline. Mais d'après LANDSTEINER et CALVO, la pseudoglobuline n'en est pas exempte. Les résultats ne sont pas, à vrai dire, très constants ; ils varient notamment avec le temps pendant lequel le sérum a été conservé avant d'être soumis au procédé d'extraction ; au surplus, les données des auteurs sont parfois contradictoires.

D'après MAYER, les sensibilisatrices hémolytiques sont attachées surtout à la pseudoglobuline. Il semble que les précipitines se trouvent dans le sérum à un état d'instabilité colloïdale spécialement prononcé. BANG avait constaté qu'elles se retrouvent dans l'euglobuline. D'après

CALMETTE et MASSOL, les sérums précipitants antituberculeux, traités par l'eau distillée et l'acide carbonique, ou même simplement dilués de 7 à 8 volumes d'eau distillée, donnent un précipité de globulines très riche en précipitines, tandis que les autres anticorps persistent dans le liquide. VALLÉE a reconnu que d'autres sérums précipitants (anticharbonneux, antirouget, etc.), se comportent semblablement. Dans des essais de purification du sérum anticharbonneux par dilution au 1/5^e avec de l'eau distillée saturée de gaz carbonique et même avec de l'eau distillée pure, on sépare la partie active du sérum. La totalité de la partie active du sérum anticharbonneux est contenue dans la fraction pseudoglobuline. Ces essais conduisent à penser que la fraction des pseudoglobulines qui contiennent des substances actives se maintiennent en solution grâce à un état de combinaison avec les autres protéines et que les méthodes de précipitation employées (dilution, dialyse, électrodialyse), dissocient cette combinaison, provoquant la séparation des pseudoglobulines insolubles à l'état libre.

Selon MOLL, l'augmentation des globulines serait un signe de la réaction de l'organisme envers les injections immunisantes.

Dans les immunosérums du cheval, les résultats sont assez contradictoires. PIETTRE [156] trouve une augmentation de la sérumalbumine. GIRARD [133] trouve une augmentation des globulines, le rapport G/S pouvant atteindre 2,3.

Voici les résultats que nous avons eu pour les immunosérums antidiptériques et antitétaniques.

Rappelons que chez le cheval à l'état physiologique, nous trouvons les chiffres suivants : Sérine, 35,4 ; Globulines, 27,3 ; Coefficient : 1,29.

TABLEAU XIII. — *Immunsérums.*

QUALITÉ DU SÉRUM	MARQUE	AZOTE non protéique	SÉRINE	GLOBULINES	PROTÉINES totales	COEFFICIENT
1. Antipneumococcique ..	I P.	0,37	17,6	51	68,6	0,34
1. Antidiphtérique	I B.L.	0,34	23,93	47,28	71,21	0,50
2. —	I.B.L.	0,30	29,3	52,6	81,9	0,55
3. — purifié (5.000 U.)	I.P.	0,20	2,2	52,6	54,8	
4. — purifié (1.000 U.)	I.P.	0,15	1,3	42	43,3	
5. —	I.P.	0,24	14,65	57,25	71,9	0,26
6. —	I.P.	0,26	18,65	46,6	65,25	0,40
7. —	I.P.	0,18	21	48,9	69,9	0,43
8. —	I.B.L.	0,22	23,8	48,1	71,9	0,49
9. —	I.P.	0,25	19,4	51,2	70,6	0,37
10. —	I.B.L.	0,28	21,7	49,8	71,5	0,43
1. Antitétanique	I.B.L.	0,38	32,75	49,95	82,7	0,66
2. —	I.P.	0,19	16	56,6	72,6	0,28
3. —	I.B.L.	0,16	23,3	46,6	69,9	0,50
4. —	I.P.	0,27	26,4	45,8	72,2	0,57
5. —	I.B.L.	0,32	20,8	50,3	71,1	0,41
6. —	I.B.L.	0,29	21,9	47,4	69,3	0,46
7. —	I.P.	0,21	25,7	51,6	77,3	0,49
8. —	I.P.	0,34	19,6	44,9	64,5	0,43
9. —	I.P.	0,26	24,1	49,7	73,8	0,48
10. —	I.B.L.	0,22	23,8	48,1	71,9	0,49

Cette élévation des globulines extrêmement constante pourrait résulter d'un état de souffrance de l'animal, mais les chiffres trouvés chez les animaux malades, mais non immunisés, traduisent une augmentation bien moins considérable des globulines.

On ne peut conclure que les anticorps sont des globulines, mais il y a certainement un lien entre les globulines et les anticorps.

Ayant, suivant l'expression de BORDET [118], sinon la preuve, mais « la certitude morale » que les anticorps sont de nature protéique, on peut attribuer aux globulines un rôle important dans l'immunité comme substratum des anticorps. Cette fixation sur la globuline et non sur le sérum serait due, d'après R. FISCHER [26], à cet état d'équilibre, entre la globuline et la sérine, d'après lequel la globuline enrobe et protège la sérine. C'est sur elle que doivent se fixer les matières protéiques introduites, ou néoformées.

Sans doute, aussi, des phénomènes d'adhésion moléculaire jouent un rôle important d'après les expériences de Victor HENRI, ISCOVESCO et MAYER [61], sur les colloïdes électropositifs et électronégatifs et leurs complexes. Cette théorie physico-chimique ne s'oppose en rien d'ailleurs aux faits précédents

CONCLUSIONS

I. — La sérumalbumine et les globulines du sérum sanguin, sans être à l'heure actuelle des corps chimiquement définis, présentent des propriétés physiques et chimiques suffisamment nettes, pour être étudiées séparément en physiologie et en pathologie.

II. — Parmi les méthodes de dosage des protéines sériques, la méthode azotométrique avec technique de HOWE, pour la précipitation des globulines, semble être la meilleure. Elle devrait toujours être employée pour les déterminations cliniques, de façon à rendre les résultats obtenus comparables entre eux.

III. — La minéralisation du sang, pour le dosage de l'azote par le mélange de BOIVIN (sel mercurique), est plus complète que par les simples mélanges : acide sulfurique, sulfate de cuivre, sulfate de potasse.

IV. — Nous avons déterminé l'équilibre protéique du sérum humain à l'état physiologique, ainsi que celui de quelques animaux (cheval, chèvre, chien, cobaye)

Pour l'homme, la moyenne des résultats obtenus est :

Sérine	46 gr. 5
Globulines	30 gr.
Protéines totales.....	76 gr. 5
Quotient protéique.....	1,5

V. — Dans certains états hypertensifs, il y a hyperalbuminose du sérum sanguin. Si l'hypertension est compensée, il y a élévation du quotient protéique par élévation de la sérine. Si elle est décompensée, il y a diminution du quotient par élévation du taux des globulines.

Dans certains états hypotensifs il y a hypo-albuminose du sérum. Le quotient protéique n'est que légèrement abaissé s'il s'agit d'hypotension par cachexie. Si, au contraire, il y a participation d'éléments infectieux, le quotient s'abaisse nettement (hypotension des tuberculeux).

VI. — Dans la tuberculose pulmonaire, le quotient protéique, chez des malades à évolution favorable, est supérieur à l'unité dans 62 % des cas. Il contribue « à faire le point » du malade, avec la clinique et les autres réactions sérologiques. Dans cette mesure il permet d'établir le pronostic.

La valeur du quotient protéique est vérifié par sa comparaison avec d'autres réactions sérologiques. Il cadre avec le séro-pronostic de S. ARLOING et P. COURMONT dans 64 % des cas — avec la déviation du complément dans 63 % — avec les indications du pouvoir bactéricide de P. COURMONT et H. GARDÈRE dans 77 % des cas.

La détermination de l'équilibre protéique dans la tuberculose doit être admise à côté des réactions sérologiques.

Lorsque l'évolution clinique est mauvaise, le taux des globulines augmente (50 gr. au lieu de 37), cette augmentation est responsable de l'abaissement du quotient protéique.

VII. — Dans la syphilis acquise, il ne semble pas qu'il y ait de rapport entre le taux des globulines et la positivité de la réaction de Bordet-Wassermann. Si les globulines agissent, c'est d'une façon qualitative.

VIII. — Les sérums de chevaux ayant reçu des injections de toxines tétanique, diphtérique (immunsérums), ou ayant contracté la tuberculose pulmonaire (Professeur G. PETIT et P. KFOURI) présentent un accroissement du taux des globulines et ont un quotient protéique très bas (0,50).

IX. — Le quotient protéique variant dans un grand nombre d'affections, sa détermination ne présente pas, pour le clinicien, une grande importance diagnostique.

La pathogénie des variations du taux des protéines sériques est obscure. Mais l'étude approfondie de ces variations en clinique (tuberculose, hypertension...) pourra peut-être conduire à des déductions intéressantes.

Le Président de la Thèse,

P. COURMONT.

VU :

Le Doyen,

Jean LÉPINE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Lyon, le 7 octobre 1930.

Le Recteur,

Président du Conseil de l'Université,

Joseph GHEUSI.

BIBLIOGRAPHIE

OUVRAGES GÉNÉRAUX

1. ACHARD. — Trouble des échanges nutritifs.
 2. ARCAND. — Les protéines des humeurs, 1930.
 3. ARTHUS. — Précis de physiologie.
 4. COHN (E. J.) et HOWE (P. E.). — Physiological Reviews, 5-1925.
 5. DUBOULOZ. — Les phénomènes de membrane.
 6. GLEY. — Traité de physiologie.
 7. LABBÉ. — Le métabolisme de l'eau.
 8. LAMBLING. — Précis de biochimie, 1921.
 9. LE BOURDELLÈS et SÉDALLIAN. — Précis d'immunologie.
 10. MOREL. — Précis de technique chimique.
 11. PREGL. — La microanalyse.
 12. SANNIÉ. — Propriétés physiques et fonctions des protéines du plasma, 1928.
-

BIBLIOGRAPHIE D'ORDRE CHIMIQUE

- [1] ACHARD, GRIGAUT, BARIÉTY et CODOUNIS. — L'équilibre protéique du sérum. *Bull. Ac. Méde.*, 16 juin 1929.
- [2] ACHARD, GRIGAUT et CODOUNIS. — La part des lipides dans le dosage réfractométrique des protéines du sérum. *C. R. Bio.*, n° 9, 1930, p. 679.
- [3] ARRHÉNIUS (S.). — *Biochim. J.*, 11, 112, 1917.
- [4] AVELLAR. — Nouvelle technique de précipitation pour l'étude néphélométrique des protéines du sérum. *C. R. Soc. Bio.*, 1930, t. I, p. 921.
- [5] BARBIÉ. — Dosage des albumines du sang. *Thèse Paris*, 1908-09.
- [6] BECHOLD H. — *Die Kolloide in Biologie und Medizin*, 4^{me} éd., 1922. Dresde et Leipzig.
- [7] BIERRY. — Individualité et structure chimique. *Revue scientifique*, 27 nov. 1920.
- [8] BIERRY. — Dosage des albumines du sang par précipitation à l'acétone à PH 5,5 et pesée. *C. R. Soc. Bio.*, 1923, p. 13.
- [9] BIERRY et MOQUET. — *C. R. Bio.*, t. LXXXVII, p. 329.
- [10] BIERRY et VIVARIO. — *C. R. Bio.*, 1923, t. LXXXIX, p. 13.
- [11] BLANCHETIÈRE (A.). — Evolution de nos connaissances sur la structure chimique des matières protéiques. *Bull. Soc. Chim. Bio.*, 1925, p. 218-330.
- [12] BLUM. — Influence de la minéralisation sur la pression osmotique des albumines du sang et le rapport albumine/globulines. *C. R. Soc. Bio.*, 1928, t. I, p. 530.
- [13] BOIVIN. — Conférence sur dosage d'azote par destruction sulfurique des matières organiques. *Bull. Soc. Chim. Bio.*, déc. 1929.
- [14] CAMBIER. — Influence de la dilution du sérum sanguin sur rapport albumine/globulines. *C. R. Bio.*, 1929, t. II, p. 944.
- [15] CHALIER, BOULUD et CHEVALLIER. — Signification de la viscosité du sérum sanguin. *Soc. Médic. Hôpit. Lyon*, 14 juin 1921.
- [16] CHIRAY et DEMANCHE. — *C. R. Bio.*, 1907, t. 63, p. 235.

- [17] COHN et CONNANT. — *Z. Physiol. Chem.*, 159, 93-101, 1926, et *Proc. Nat. Acad. Sc.*, 12.433, 8, 1926.
- [18] CRISTOL (P.). — Dosage de l'azote total non protéique du sérum. Etude comparée de désalbumination trichloracétique et métaphosphorique. *Bull. Soc. Chim. Bio.*, 1922, p. 267.
- [19] CULLEN et VAN SLYKE. — Dosage de la fibrine, de la globuline et de l'azote albuminoïde du plasma. *Journ. of Biolog. Chem.*, t. XII, p. 587-97, 1920.
- [20] DAMBOVICEANU (A.). — Substances protéiques du sérum normal du cheval. *C. R. Bio.*, 1929, t. CI, p. 326.
- [21] DEMALE. — Recherche des globulines dans le liquide C. R. *Dans P. M.*, 12 juin 1916, p. 276.
- [22] DENIS (P.-S.). — Mémoire sur le sang. Paris, 1859.
- [23] DUCLAUX. — Les colloïdes.
- [24] DURUPT. — Microméthodes et semi-microméthodes.
- [25] FISCHER (E.). — Untersuchungen über Amino sauren Polypeptide und Protein, t. I, 1899-1906 ; t. II, 1907-1919. Springer, Berlin.
- [26] FISCHER (R.). — Equilibre colloïdal du sérum sanguin. *C. R. Soc. Bio.*, 1922, t. II, p. 124.
- [27] FLEURY et LEVALTIER. — Recherches sur le dosage de l'azote par la méthode de Kjeldahl et ses modifications. *J. Pharm. Chim.*, 1924.
- [28] FOURNEAU (E.). — Dans *Chimie et Industrie*, mars 1930, p. 695.
- [29] GAUTIER (A.). — Leçons de chimie physiologique, p. 97.
- [30] GEILL (T.). — *C. R. Bio.*, oct. 1926, p. 1101 et autres.
- [31] GOLDSCHMITT et KAHN. — Fractionnement des protéines hydrosolubles du sérum sanguin. *Z. f. Physiol. Chem.*, t. I, 183, p. 19-31, 1929.
- [32] GOVAERTS (P.). — *Bull. Ac. Royale Med. Belge*, 1924, t. IV, n° 3, et *C. R. Soc. Biol.*, 1923, p. 24-25.
- [33] GOVAERTS. — Description d'un osmomètre. *C. R. Bio.*, 1924, t. I, p. 969.
- [34] GRAHAM (I.). — *Phil. Trans.*, p. 151-183, 1861.
- [35] GREENBERG. — Dosage colorimétrique des protéines du sérum. *Journal of Biol. Chem.*, mai 1929, p. 82, n° 2.
- [36] GRIGAUT et BOUTROUX. — Osmomètre pour la mesure de la tension osmotique des colloïdes. *J. P. C.*, 8^{me} série, t. X., 1929, p. 9.
- [37] GRIGAUT. — Dosage des protéines du sérum par précipitation alcoolique. *Bull. S. Chim. Bio.*, janv. 1930.

- [38] GRIMBERT et GUIART. — Précis de diagnostic chimique, microscopique et parasitologique.
- [38 bis] GUILLAUMIN, R. WAHL et M^{lle} LAURENCIN. — Sur le dosage des albumines sériques. *Bull. Soc. Chimie Biologique*, t. XI, mars 1929, p. 387.
- [39] HARDY (W. B.). — *J. Physiol.*, 33, 251, 1905.
- [40] HARTLEY (P.). — *Bio. Ch. J.*, 8, 541, 1914.
- [41] HENLEY. — Détermination des globulines du sérum. *Journ. of Biol. Chemistry*, p. 367-375, 1922.
- [42] HERZFELD et KLINGER. — Chimie des albumines. *S. Soc. Chimie*, 1920.
- [43] HOFMEISTER. — *Arch. Exp. Path. Pharm.*, t. XXIV, p. 247, 1887-88; t. XXV, p. 1, 1888-89; t. XXVII, p. 395, 1890; t. XXVIII, p. 210, 1890-91.
- [44] HOLM et TOMENSEN. — Dosage des protéines. *Biochem. Zeit.*, p. 159, 1925.
- [45] HOMER (A.). — *Biochem.*, 1909, t. XIII, p. 278.
- [46] HOWE (P.). — Emploi du sulfate de soude comme précipitant des globulines dans la détermination des protéines sériques. *Jour. of Biol. Ch.*, 1921, t. XXXIX, p. 93.
- [47] HOWE (P.). — Une microméthode de détermination des protéines sériques. *Jour. of Biolog. Chem.*, 1921, t. XXXIX, p. 109.
- [48] HUSCK. — Protéines du sang. *Bioch. Zeit.*, t. I, p. 159, 1925.
- [49] KAUDER (G.). — *Arch. Exp. Path. und Pharmacol.*, 1888, t. XXIV, p. 247.
- [50] KNIPPING. — Dosage des constituants protéiques du plasma et du sérum. *Zeit. Physiol. Ch.*, 1924.
- [51] KOPACZEWSKI. — Théorie et pratique des colloïdes en biologie et en médecine, 1923.
- [52] LABORDE. — *Thèse*, Paris, 1923.
- [53] LAUDAT. — Méthode d'analyse permettant d'établir la formule azotée du sérum sanguin. *Bull. Soc. Chim. Bio.*, 1927, p. 137.
- [54] LOCK et THOMAS. — Teneur des substances protéiques en constituants basiques. *Zeit. f. Physiol. Chem.*, t. I, 87, p. 74-84, 1913.
- [55] LOEB. — Les protéines.
- [56] LOEB. — La théorie des phénomènes colloïdaux.
- [57] LUMIÈRE (A.). — Rôle des colloïdes chez les êtres vivants, 1921.

- [58] MACHEBOEUF. — Recherches sur les lipides, les stérols et les protéïdes du sérum et du plasma sanguin. *Thèse*, Paris, 1928.
- [59] MAILLARD. — Mécanisme naturel de formation des albuminoïdes. *P. M.*, 17 fév. 1912, p. 141.
- [60] MATHEWS. — Protéïnes du plasma sanguin chez les chiens normaux. *Jour. of Biol. Chem.*, t. LXXIV, p. 557-60, 1927.
- [61] MAYER (A.). — Etudes ultra-microscopiques sur le sérum sanguin. *C. R. Soc. Bio.*, 30 nov. 1907, p. 553.
- [62] MELLAMBY (J.). — *J. Physiol.*, t. XXXIII, p. 338, 1905, et t. XXXVIII, 1909, p. 288.
- [63] MOLL. — *Baträge für Chem. Physiol. u. Path.*, 1905, t. IV, p. 578.
- [64] MORAWITZ. — *Baträge für Chem. Physiol. und Path.*, 1905, t. VII, p. 164.
- [65] NICLOUX (M.). — Pipette de Cornec-Cottet. *Bull. Soc. Chim. Bio.*, 1925, p. 750.
- [66] PATEIN (G.). — Congrès de Rome, 1906.
Contribution à l'étude des matières albuminoïdes du sérum sanguin. *J. P. C.*, 1906, t. II, p. 16.
Propriétés de la globuline du sérum sanguin précipitable par l'acide acétique. *J.P.C.*, 1907, t. I, p. 470
Du dosage des matières albuminoïdes dans le sérum sanguin. *J. P. C.*, 1899, t. II, p. 244.
- [67] PAULI (W.). — *Colloid Chemistry of the proteins*. Philadelphia, 1922.
- [68] PIETTRE et CHRÉTIEN. — Biochimie de l'hémolyse, 1927.
- [69] PIETTRE et VILA. — Séparation des protéïnes du sérum. *Bull. Soc. Chim. Bio.*, 1921, p. 483.
- [70] PIETTRE et VILA. — Séparation des albumines. *C. R. Ac. Sciences*, 14 juin 1920.
- [71] PINKUS. — *J. Physiol.*, 1901, t. XXVII, p. 57.
- [72] PORGES (O.) et SPIRO. — *Physiol. u. Pathol.*, 1903, t. III, p. 277.
- [73] PROCA. — Séparation des globulines du sérum par l'alcool à basse température.
- [74] REINER (L.). — Contribution à l'étude de la sérumglobuline. *Bioch. Zeitschr.*, 1927, t. CXCI, p. 158-174.
- [75] REISS. — *Thèse*, Strasbourg, 1922.
- [76] REISS. — Eine neue Methode der Quantitativen Eiweissbestimmung. *Arch. für exp. Path. und Pharmak.*, 1903, p. 18.

- [77] ROBERTSON. — *J. of Biol. Chem.*, 1912, t. XIII, p. 325.
 - [78] ROBERTSON. — A Microfractometric method of determining the percentage of globulin and albumin in very small quantities of blood serum. *J. Biol. Chem.*, 1915, t. XXII, p. 233.
 - [79] ROHRER. — *Schweizerische Mediz. Woch.*, 1922, n° 32.
 - [80] RONA et KLEINMANN. — *Bioch. Zeitschr.*, 1923, t. CXL, p. 161.
 - [81] RONA et MICHAELIS. — Précipitation des globulines au pt isoélectrique. In *B. S. C.*, 1911.
 - [82] RONCHÈSE. — Réaction Wassermann. Ed. 1919.
 - [83] RUBINSTEIN. — Sérologie.
 - [84] RUBINSTEIN et MAZOT. — *C. R. Biol.*, 2 juin 1917.
 - [85] RUSZNYAK. — Sur la différence de pression osmotique des albumines et des globulines. *Zeit. f. Ges. exp. Med.*, 1924, t. XLI, p. 532.
 - [86] RUSZNYAK. — *Biol. Zeitschr.*, 1922, t. CXXXIII, p. 365.
 - [87] SALVESEN. — *Acta Med. Scand.*, 1926, t. LXV, p. 147-151
 - [88] SAMSON. — Teneur du sang en fibrinogène et son rapport avec la labilité des albumines du plasma. *Bioch. Zeitschr.*, 1927, t. CXCI, p. 220-223.
 - [89] SANNIÉ. — Propriétés physiques et fonctions des protéines du plasma.
 - [90] SÉDALLIAN (P.) et LOISELEUR (J.). — *C. R. Ac. Sciences*, 1926, t. CLXXXII, p. 723.
 - [91] SÖRENSEN (S.-P.-L.). — *C. R. Med. Lab. Carlsberg*, 1915-1917, t. XII, p. 164.
 - [92] SÖRENSEN (S.-P.-L.). — *J. Am. Chem. Soc.*, 1925, t. XLVII, p. 457 et 467.
 - [93] TARCOVLA. — Recherches des globulines dans le liquide céphalo-rachidien. In *P. M.*, 1921.
 - [94] THOMAS. — Chimie biologique.
 - [95] VAN SLYKE. — *J. Biol. Chem.* 15 octobre 1911.
 - [96] VILA. — *C. R. Ac. Sciences*, 23 octobre 1922.
 - [97] VOGÉ. — *Bioch. Journ.*, 1929, t. XXIII, p. 1137-1146.
 - [98] WELLS. — *J. of Biologic Chem.* Juillet 1913.
 - [99] WU HSEIN. — A new colorimetric method for the determinations of plasma proteins. *J. of Biologic Chem.*, mars 1922, p. 33.
-

BIBLIOGRAPHIE D'ORDRE PHYSIOLOGIQUE
ET MÉDICAL.

- [100] ABRAMI et WALLICH. — Modification du sérum sanguin au cours des cirrhoses du foie avec ascite. Inversion du rapport S/G. *C. R. Soc. Biol.*, 27 mai 1929, t. CI, p. 291.
- [101] ACHARD (Ch.). — Le mécanisme régulateur de la composition du sang. *Pr. Méd.*, 11 septembre 1901, p. 133.
- [102] ACHARD (Ch.). — Les échanges d'eau dans l'organisme. *J. Méd. français*, 1922, p. 274.
- [103] ACHARD, BARIÉTY et CODOUNIS. — Equilibre protéique du sérum sanguin dans la méningite tuberculeuse. *C. R. Biol.*, 1930, t. CIV, p. 51 et p. 257.
- [104] ACHARD, BARIÉTY et CODOUNIS. — Equilibre protéique du sérum sanguin dans la tuberculose rénale. *C. R. Biol.*, 1930, t. CIV, p. 144.
- [105] ACHARD, BARIÉTY et CODOUNIS. — L'influence de l'accouchement sur l'équilibre protéique du sérum. *C. R. Biol.*, n° 13, p. 1064.
- [106] ACHARD, GRIGAUT, BARIÉTY et CODOUNIS. — Variations de l'équilibre protéique du sérum des tuberculeux pulmonaires. *Bull. Ac. Méd.*, octobre 1929.
- [107] ACHARD et PIETTRE. — Contribution à l'étude des protéines du sérum sanguin dans la néphrose lipoidique. *C. R. Biol.*, mai 1930, t. CIV, p. 49.
- [108] ACHARD, TOURAINE et SAINT-GIRONS. — Variations cycliques des albumines du sérum dans les infections aiguës. *C. R. Soc. de Biol.*, 20 juillet 1912, p. 175.
- [109] ATKINSON. — *J. of Exp. Medecine*, octobre 1900, t. V, p. 67.
- [110] BEDENSKY. — La distribution des protéines dans le sang au cours de l'anémie expérimentale. *J. of Biol.*, 1927, t. LXXIV, p. 463-471.
- [111] BERGER (W.). — *Z. Gesamnt. Exp. Med.*, 28 janvier 1922.
- [112] BIRCHER et MAC FARLAND. — Le taux de la globuline contenue dans le sérum sanguin des syphilitiques. *Arch. of Dermatology and Syphilology* (Chicago), février 1922.

- [113] BLAS et MAGALLA. — Concentration en albumines des sérums et réaction de coagulation. *Anales Soc. Española Fis.* Juin 1929, t. XXII, p. 129-134.
- [114] BONNET (G.). — Les modifications de la protéinémie au cours de l'eczéma. *Thèse*, Paris, octobre 1929.
- [115] BORY. — Sur la nature des composants de la réaction de Wassermann. *C. R. Soc. Biol.*, 2 février 1918, p. 128.
- [116] BORY. — Rôle respectif de la sérine et de la globuline dans la réaction de Wassermann. *C. R. Soc. Biol.*, 9 mars 1918, p. 247.
- [117] BORY et GUÉRITHAULT. — *C. R. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, dans *P. M.*, 27 février 1909, p. 109.
- [118] BORDET. — *Traité de l'immunité*.
- [119] BRUNETTI (H.) et ELEK (L.). — *Z. Gesammt. Exp. Med.*, 1925, t. XLVII, p. 277-284.
- [120] CERVELLO. — *Arch. di Farmacologia e Terapeutica*, 1908, t. XIV, p. 391.
- [121] CHEVALLIER (A.) et GAUCHERAND. — Recherches sur l'indice de réfraction et la viscosité du sérum sanguin au cours de la gestation. *C. R. Biol.*, mai 1930, p. 193.
- [122] CHEVALLIER (P.). — *Revue Médicale*, 1926, t. XLIII, p. 131.
- [123] CONTO (A.). — Variations des protéines du plasma sanguin après hépatectomie. *C. R. Soc. Biol.*, juin 1930, t. CIV, p. 1103.
- [124] COURMONT (P.). — Action des épanchements des séreuses sur les cultures de bacilles de Koch en milieu liquide. *C. R. Soc. Biol.*, 28 mai 1898.
- GARDÈRE (H.). — Action bactéricide des liquides pleuraux tuberculeux (pleurésies sérofibrineuses et hydro-pneumothorax) sur les cultures homogènes de bacilles de Koch. *Thèse*, Lyon, 1926.
- [125] COURMONT (P.) et GARDÈRE (H.). — Le pouvoir bactéricide du sang des tuberculeux. *C. R. Soc. Biol.*, novembre 1927.
- COURMONT (P.) et GARDÈRE (H.). — Le pouvoir bactéricide du sérum sanguin des tuberculeux. *Académie Méd.*, 18 juin 1929.
- COURMONT (P.) et GARDÈRE (H.). — Propriétés bactéricides et agglutinantes, pour le bacille de Koch, du sérum sanguin des animaux sains.

- [126] COURMONT (P.), H. GARDÈRE et BADINAND (A.). — Modifications de l'équilibre protéique chez les hommes et les animaux tuberculeux. *C. R. Soc. Biol.*, 1930, t. CIII, p. 1125, et *Société Médicale des Hôpitaux de Lyon*.
- [127] DELAVILLE (P.). — La réserve alcaline, 1928.
- [128] DUMAS, GARDÈRE (H.) et BADINAND. — Equilibre protéique du sérum au cours de divers états tensionnels. *C. R. Soc. Biol.*, n° 24, 1930, t. CIV, p. 1006, et *Presse Médicale*, 13 septembre 1930.
- [129] DUFOUT (A.), ROBERT (B.) et MORAUX (J.). — *Presse Médicale*, n° 50, 21 juin 1930.
- [130] EPSTEIN. — Contribution à l'étude de la chimie du sérum sanguin de syphilitiques. *The Journal of the Exp. Méd.*, 6 décembre 1922.
- [131] FILINSKI. — *Presse Médicale*, n° 22, 1922.
- [132] FILINSKI et PROSZWSKI. — *Archiwum Medjegny Wewnttrzney*, n° 1, 1923, t. I.
- [133] GIRARD. — Recherche sur variation globuline/sérine du sérum sanguin. *Thèse*, Paris, 1924.
- [134] GOVAERTS (P.). — Recherches cliniques sur la pression osmotique des colloïdes du sérum. *C. R. Biol.*, 1923, t. II, p. 678.
- GOVAERTS (P.). — Etude de la pression osmotique dans les œdèmes et l'hypertension artérielle. *C. R. Biol.*, 1924, t. II, p. 196.
- GOVAERTS (P.). — Influence du rapport albumine/globuline sur la pression osmotique des protéines. *C. R. Biol.*, 1925, t. II, p. 441.
- GOVAERTS (P.). — Quotient albumine/globuline et pression osmotique des protéines du sérum. *C. R. Biol.*, 1926, t. II, p. 724.
- GOVAERTS (P.). — Influence de la teneur du sérum en ions minéraux sur la pression osmotique des protéines. *C. R. Biol.*, 1929, p. 493.
- [135] GRABER (T.) et WEILL (J.). *C. R. Biol.*, 1928, t. II, p. 868, et *C. R. Biol.*, 1930, t. I, p. 430.
- [136] GRENET. — Diminution des albumines du sérum sanguin chez les hépatiques. *C. R. Soc. Biol.*, 30 novembre 1907.
- [137] HOWE (P.-E.). — Extraction et précipitation des protéines du muscle et variations des protéines du muscle chez la vache, le veau et le porc. *Journ. of Biol. Chem.*, t. LXI, p. 493.

- [138] HOWE (P.-E.) et SANDERSEN. — Variations des albumines et des globulines du plasma sanguin. *Journ. of Biol. Chem.*, t. LXII, p. 767.
- [139] HURWITZ et WHIPPLE. — *Jour. of Experim. Med.*, Baltimore, février 1917, t. XXV.
- [140] INAGAKI. — *Zeitschrift für Biologie*, 1907.
- [141] KAHN. — Teneur du sérum sanguin en protéines et lipoides au cours des néphrites. *Archives of. Intern. Med.*, 1920.
- [142] KAPSENBERG (G.). — Rôle des globulines dans le Bordet-Wassermann. *Annales I. P.*, 1921, p. 338-362 et p. 648-694.
- [143] KROGH. — The anatomy and physiology of capillaries. *Yale University Press*.
- [144] KUERTEN. — Nouvelles recherches sur le sérum de l'endocardite lente. *Klinische Wochenschrift*, n° 37, septembre 1929, t. VIII.
- [145] LEWINSKI. — *Arch. für d. Ges. Physiol.*, 1903, p. 611.
- [146] LINDER, LUNDSGAARD (C.) et VAN SLYKE (D.). — La teneur en protéines du plasma dans les néphrites. *Journ. of Exp. Med.*, 1924, t. XXXIX, p. 887.
- [147] LÖPER. — Mécanisme régulateur de la composition du sang. Paris, 1903.
- [148] LÖPER, DEBRAY et TONNET. — Albuminose paradoxale du sérum cancéreux. *C. R. Soc. Biol.*, 10 juillet 1920, et *P. M.*, 27 avril 1921.
- [149] LÖPER, FORESTIER et TONNET. — Action de la radiothérapie sur le passage dans le sang des albumines des tumeurs. *C. R. Biol.*, 9 juillet 1921.
- [150] MOLL (L.). — *Beiträge z. Chem. Physiol. Pathol.*, 1904, t. IV, p. 563.
- [151] NITSCHKE. — *Arch. Exp. Path. Pharm.*, juillet 1926, p. 115-134.
- [152] NOGUCHI. — The relations of Proteins, Lipoids and Salts on the Wassermann-Réaction. *Journ. of. Exp. Med.*, 1909.
- [153] NOLF. — *Archives Internationales de Physiologie*, juillet 1906, p. 98.
- [154] ORCUTT et HOWE. — *J. Exp. Med.*, septembre 1922, t. XXXVI, p. 291.
- [155] PETERSON-LEWINSON. — *J. Immunol.*, août 1919, p. 323.
- [156] PIETTRE. — Recherches cliniques sur les sérums thérapeutiques. *Arch. Instit. Vital Brazil*, juillet 1923.

- [157] PUECH. — *Thèse*, Montpellier, 1924.
 - [158] REYMANN. — *Z. Immunitäts*, I Abt 1924.
 - [159] RIBADEAU-DUMAS, M^{me} et M. Max LÉVY. — Modifications humorales des nourrissons atteints d'eczéma surtout. Rapprochement avec les néphrites hydropigènes. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 3^{me} sér., n° 9, 18 mars 1929.
 - [160] RIEUX. — Hématologie clinique.
 - [161] ROUBIER (Ch.). — *Thèse*, Lyon, 1909.
 - [162] SABIN (F.-R.), d'après P.-E. HOWE.
 - [163] SAINT-GIRONS. — Les albumines du sérum sanguin au cours des maladies infectieuses. *Thèse*, Paris, 1914.
 - [164] SANNIÉ (C.). — *Bull. Assoc. Franç. Etude cancer*. N° 5. 15 mai 1926.
 - [165] SÉZARY et MARTINET. — Albumines sériques chez syphilitiques secondaires. *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 30 mai 1930.
 - [166] STARLING. — *Journ. of Physiol.*, 1896, t. XIX, p. 312-326 ; t. XXIV, p. 317-330.
 - [167] TEISSIER, MOREL et CADE. — Recherche sur la teneur en albumine coagulable du sérum sanguin dans certains états pathologiques. *Province Médicale*, 1908.
 - [168] TEISSIER, MOREL et DUCLAUX. — Contribution à l'étude des combinaisons chlorurées protéiques du sang. *Lyon Médical*, 1908.
 - [169] VAUCHER. — *Thèse*, Paris, 1911.
 - [170] VIDAL (Carlos). — Taux du fibrinogène, de l'albumine, de la globuline dans le plasma du cobaye tuberculeux. *C. R. Biol.*, 7 février 1930, p. 347 ; *C. R. Biol.*, 1929, p. 214.
 - [171] WAELE (H. de). — *C. R. Biol.*, n° 24, 1921.
 - [172] ZANGEMEISTER et MEISSL. — *Münch. Mediz. Wochenschrift*, 21 avril 1903.
 - [173] ZUNZ. — *Eléments de pharmacodynamie*, 1930.
 - [174] ZUNZ et GOVAERTS. — Recherches sur le collapsus circulatoire post-hémorragique. *Arch. Intern. de Phys.*, novembre 1921.
-

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	9
INTRODUCTION	11
CHAPITRE PREMIER. — <i>Etude des protéines du sérum :</i>	
A. — Historique	15
B. — Etude physique et chimique.....	18
C. — Méthodes de dosage des protéines sériques.	35
CHAPITRE II. — <i>Etude physio-pathologique des protéines du sérum :</i>	
A. — Le taux des protéines du sérum.....	57
B. — Etude physiologique.....	64
C. — Les variations pathologiques des protéines du sérum.....	74
CHAPITRE III. — <i>Recherches personnelles. Exposé des résultats :</i>	
I. — Plan d'étude.....	87
II. — Le normal : l'homme, les animaux.....	89
III. — Hypertendus et hypotendus.....	91
IV. — Tuberculose	105
V. — Syphilitiques	137
IV. — Les immunsérums.....	150
CONCLUSIONS	155
BIBLIOGRAPHIE	159
